

SYNTHESE MAKROCYCLISCHER LACTONE DURCH RINGERWEITERUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II

der Universität Zürich

von

Branimir Kyrilov Milenkov

von Sofia, Bulgarien

Begutachtet von

Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1988

Zentralstelle der Studentenschaft



SYNTHESE MAKROCYCLISCHER LACTONE DURCH RINGERWEITERUNG

Inaugural-Dissertation

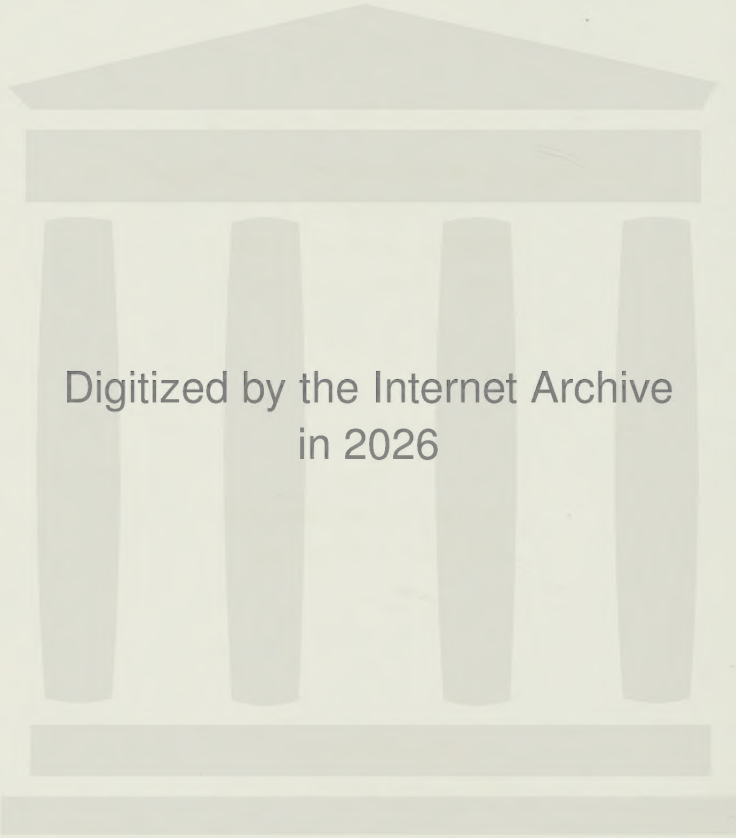
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

Branimir Kyrilov Milenkov
von Sofia, Bulgarien

Begutachtet von
Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507225_0055

Für Kathy,

die in der Zeit des Alleinseins unendliche Geduld bewies

Herrn Prof. Dr. M. Hesse bin ich für die gewährte
grosszügige Unterstützung bei der Durchführung dieser
Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

Die vorliegende Arbeit wurde von Mai 1984 bis Oktober 1986 im Organisch-chemischen Institut der Universität Zürich angefertigt und ist vollumfänglich publiziert:

1. B. Milenkov, M. Süsse, M. Hesse, *Helv.Chim.Acta* **68**, 2115 (1985).
2. B. Milenkov, M. Hesse, *Helv.Chim.Acta* **69**, 1223 (1986).
3. B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 315.
4. B. Milenkov, M. Hesse, *Helv.Chim.Acta* **70**, 308 (1987).
5. B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv.Chim.Acta* **70**, 760 (1987).
6. St. Bienz, A. Guggisberg, B. Milenkov, M. Hesse, In *vited Lectures, Organic Chemistry, 31st International Congress of Pure and Applied Chemistry, July 13-18, 1987, Sofia.*

Die Experimente 2.1.1, 2.4.1, 2.4.2 wurden gemeinsam mit Herrn Dr. M. Süsse, die Experimente 2.5.4, 2.5.6, 2.6.3 gemeinsam mit Herrn A. Guggisberg ausgeführt.

INHALTSVERZEICHNIS

A. Theoretischer Teil

1.	Einleitung	1
2.	Ringerweiterung von 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril-Derivaten	2
3.	Synthese von 15-Pentadecanolid (Exaltolid®)	11
4.	Das Verhalten der Ethoxycarbonyl-Gruppe bei Ringerweiterungsreaktionen	15
4.1.	Synthese von (±)-Dihydrorecifeiolid	15
4.2.	De-ethoxycarbonylierung von 34 zu 37	18
4.3.	Bildung des Ringerweiterungsproduktes 35	21
5.	Zusammenfassung	23
	Dank	25

B. Experimenteller Teil

1.	Allgemeine Bemerkungen	26
2.	Untersuchungen an 2-Oxocycloalkylcarbonitril-Derivaten	27
2.1.	Synthese der Aldehyde und Ketone 2, 8, 9, 11	27
2.2.	Synthese der Alkohole 5, 7, 10, 12, 13	31
2.3.	Synthese der Umlagerungsprodukte 6, 17, 19, 20, 21	38
2.4.	Synthese der bicyclischen Verbindung 3, 4, 14, 15,	

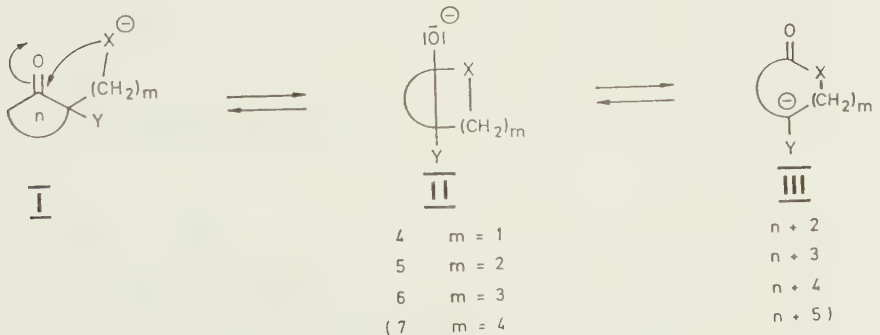
2.5. Entfernung der Cyano-Gruppe. Synthese von	
15-Pentadecanolid (Exaltolid®, 28)	48
2.6. Synthese von 25 durch Fragmentierungsreaktion	53
3. Untersuchungen an Derivaten von 2-Oxocyclooctan-	
1-carbonsäure-ethylester (32)	55
3.1. Synthese von (±)-Dihydrorecifeiolid (31)	55
3.2. De-ethoxycarbonylierung von 34 zu 37	61
3.3. De-ethoxycarbonylierung von Modellsubstanzen	65
3.4. Ringerweiterung mit der Ethoxycarbonyl-Gruppe	68
 C. Literaturverzeichnis	 70

A. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

In der Literatur sind viele Methoden zur Synthese von Lactonen mit mittleren und grossen Ringen beschrieben [1]. Prinzipiell lassen sich zwei Verfahrensstrategien unterscheiden: Der Ringschluss eines offenkettigen Vorläufers und die Erweiterung eines bestehenden Ringes. Auf einen Spezialfall der zweiten Möglichkeit, also eine Ringerweiterungsreaktion, soll im folgenden näher eingegangen werden. Das allgemeine Prinzip der zur Diskussion stehenden Reaktionen geht aus Schema 1 hervor.

Schema 1



$X = \text{CHR} \longrightarrow \text{Carbocyclus}$
 $X = \text{O} \longrightarrow \text{Lactone}$
 $X = \text{NR} \longrightarrow \text{Lactame}$

$Y = \text{NO}_2, \text{SO}_2\text{R}, \text{CN}, \text{COOR}$

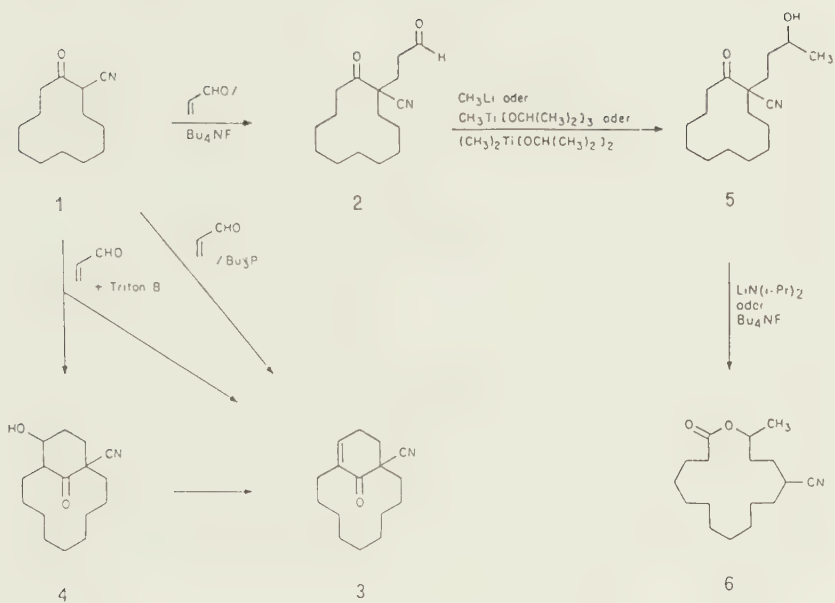
Ein Anion der allgemeinen Formel I kann über das bicyclische Zwischenprodukt II in das Anion des ringerweiterten Produktes III umgelagert werden. Dieser Prozess ist reversibel und von einigen Faktoren wie z.B. der Ringgrösse des Produktanions, der Natur der Substituenten X oder Y sowie der Konzentration und der Aart der verwendeten Basen abhängig. In Abhängigkeit von der Natur von X können Carbocyclen ($X = \text{CHR}$) [2], Lactame ($X = \text{NR}$) [3] oder Lactone ($X = \text{O}$) [4] hergestellt werden. Bisher wurden als Substituenten Y, die die negative Ladung stabilisieren können, die Nitro-Gruppe [2], die Phenylsulfonyl-Gruppe [5] [6] und in Versuchen auch die Cyano-Gruppe [1] eingesetzt.

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Untersuchung über die Anwendung der Cyano- und Ethoxycarbonyl-Gruppen als Substituent Y in I (Schema 1) für die Synthese von macrocyclischen Lactonen.

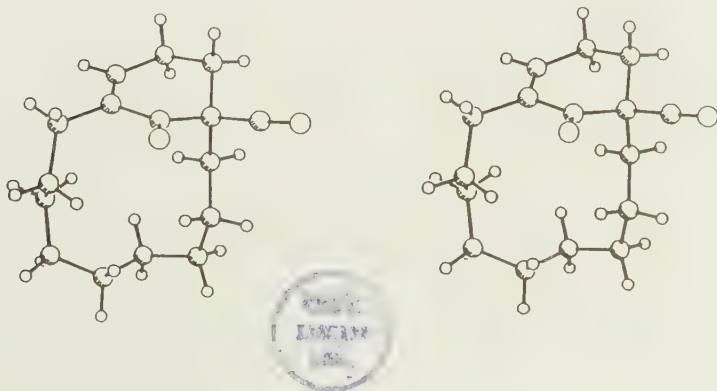
2. Ringerweiterung von 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril-Derivaten

2-Oxocyclododecan-1-carbonitril (1) lässt sich aus Cyclododecan durch Umsetzung mit Chlorsulfonylisocyanat in DMF herstellen [7] [8]. Verbindung 1 wurde mit Acrylaldehyd in Gegenwart von Bu_4NF in das kristalline 1-(2'-Formylethyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (2) übergeführt (Schema 2). Mit anderen Katalysatoren entstanden Folgeprodukte von 2.

Schema 2



Figur 1. Stereoprojektion von 15-Oxobicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-1-carbonitril (3)



So wurde bei Verwendung von Bu_3P das Aldolkondensationsprodukt 15-Oxobicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-1-carbonitril (**3**) erhalten und in Gegenwart von Triton B resultierte ein Gemisch von **3** und dessen Vorstufe **4**. Die Struktur von **3** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert (Figur 1); bezüglich vergleichbarer Systeme siehe [9]. Die Methylierung des Aldehyds **2** zu **5** gelang mit MeLi bei -80° in einer Ausbeute von 59%. Wesentlich bessere Ausbeuten an **5** wurden bei der Verwendung von $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$ (85%) oder von $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ (83%) erzielt [4] [10]. In allen Fällen entstand das gleiche ca. 1:1-Diastereoisomerenmisch, welches aus Hexan/ Et_2O kristallisierte. In den ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3 , 27°) der drei verschiedenen Präparate von **5** werden für $\text{CH}(\text{OH})$ zwei etwa gleich starke Signale bei 67,4 und 67,2 ppm gefunden; bei 50° bleiben beide Signale erhalten.

Im Gegensatz zur Methylierung von 3-(1-Nitro-2-oxocyclodecyl)propanal [4] mit $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$, bei der stets (vermutlich erst bei der Aufarbeitung entstandenes) bereits umgelagertes Lacton isoliert wurde, konnte im Falle der Reaktion **2** $\rightarrow$ **5** nie das auch zu erwartende 12-Cyano-15-hexadecanolid (**6**) isoliert werden. Dieses entstand jedoch in nahezu quantitativer Ausbeute bei der Umsetzung von **5** mit katalytischen Mengen von Bu_4NF (1:0,2 mol Verhältnis). Bei der Verwendung von $\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ anstelle von Bu_4NF wurde **6** nur in 51% Ausbeute gewonnen. Bei **6** handelt es sich um ein moschusartig riechendes Öl. Aufgrund der ^{13}C -NMR-Spektren scheint es sich bei **6** um ein Diastereoisomeren- und Konformerengemisch zu handeln: Für die 17 C-Atome erschei-

nen in CDCl_3 bei 27° 45 Signale und bei 50° deren 31. In $(\text{D}_6)\text{DMSO}$ werden bei 27° 33, bei 50° 35 und bei 100° 32 Signale registriert.

Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass als elektronenziehende Gruppe für Ringerweiterungsreaktionen von Carbocyclen zu macrocyclischen Lactonen ausser der Nitro- auch die Cyano-Gruppe eingesetzt werden kann. In diesen Fällen wurden hohe Ausbeuten erzielt.

Es interessierte nun ferner die Frage nach dem Einfluss, den zusätzliche CH_3 -Substituenten an der 3'-Hydroxybutyl-Seitenkette in Verbindungen vom Typ 5 auf die Umlagerung zu Verbindungen vom Typ 6 nehmen, Schema 2. Damit sollte die Frage nach eventuellen sterischen Faktoren bei dieser Lactonisierung geprüft werden.

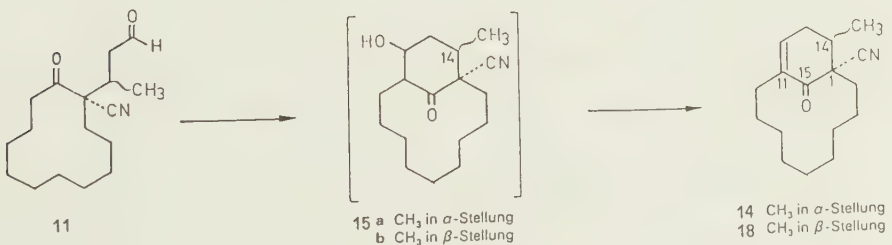
In Schema 3 sind die Synthesen der in Betracht gezogenen Verbindungen aufgeführt. Das erwähnte Reaktionsprodukt von 1 und Acrylaldehyd, nämlich 2, wurde mit $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ zum primären Alkohol 7 reduziert [11] [12]. Die Michael-Reaktion von 1 mit Methyl-vinyl-keton in Gegenwart von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan ergab 1-(3'-Oxobutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (8) in 81% Ausbeute. Bei der NaBH_4 -Reduktion fiel das bereits genannte 5 an. Durch Reaktion von 1 mit 2-Methyl-2-propenal in Gegenwart von Bu_3P wurde 1-(2'-Formylpropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (9) gebildet, welches mit NaBH_4 in den entsprechenden Alkohol 10 umgewandelt wurde. Schliesslich wurde, ebenfalls in Gegenwart von Bu_3P , 1 mit (E)-2-Butenal zu 1-(1'-Methyl-2'-for-

mylethyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**11**) umgesetzt. Bei der NaBH_4 -Reduktion fiel der Alkohol **12** an, während durch Methylierung von **11** mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ in THF 1-(1'-Methyl-3'-hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**13**) entstand.

Während Verbindung **7** ein, die Alkohole **5**, **10** und **12** je zwei Chiralitätszentren aufweisen, besitzt **13** deren drei. Die Alkohole **5**, **10**, **12** und **13** sind Diastereoisomerengemische. Aufgrund von ^1H -NMR-Spektren liegt bei **5** ein 1:1-Gemisch vor. Bei **10** hingegen ist eine Bestimmung des Mischungsverhältnisses nicht möglich, da eines oder beide Diastereoisomere noch verschiedene Konformere bilden, deren NMR-Spektren sich überlagern.

Bei der Synthese von **11** entstanden die beiden Diastereoisomerenpaare im Verhältnis von ca. 1:1,6 (**11a/11b**). Neben Ausgangsmaterial **1** wurde noch das Aldolkondensationsprodukt **14**, entstanden aus **11a** via **15a**, isoliert (Schema 4).

Schema 4



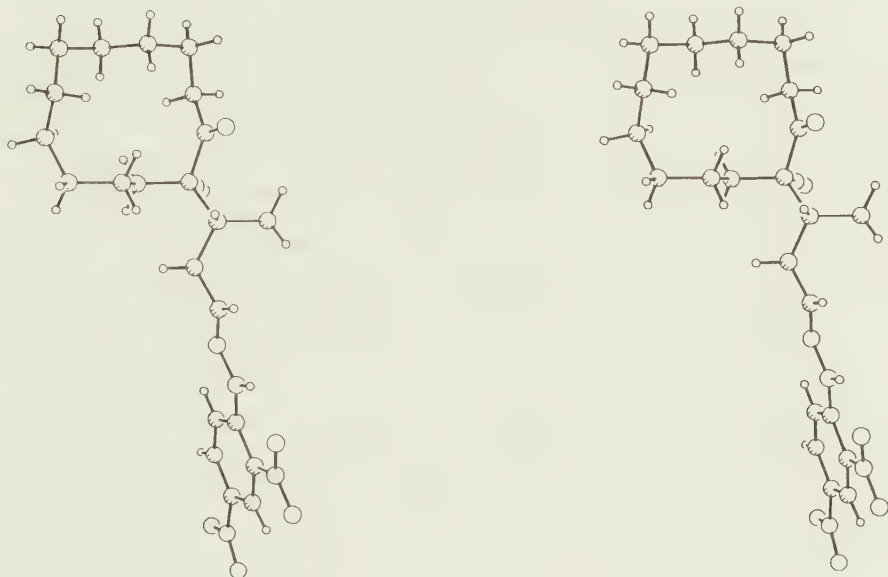
Chromatographisch liessen sich **11a** und **1** nur äusserst schwer voneinander trennen. Die Reaktionsbedingungen (längere Reaktionszeit) wurden deshalb so gewählt, dass **1** vollständig umgesetzt wurde; es bildete sich so ein Gemisch von **11a/11b** (1:3) und **14/18**. Die Umwandlung von **1** mit (E)-2-Butenal in **14/18** gelang mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en als Base. Es wurde versucht, **14/18** in Analogie zu [13] in ein Derivat von 15-Hydroxy[9]metacyclophan überzuführen. Unter verschiedenen basischen Reaktionsbedingungen wurden jedoch nur Ausgangsmaterial und undefinierbare Substanzgemische erhalten. Mit konz. H_2SO_4 entstanden durch Hydrolyse der Cyano-Gruppen die entsprechenden Amide.

Die Struktur von **11b** wurde durch Röntgenstrukturanalyse seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons (**16**) bestimmt (Figur 2).

Bei der Bildung von **11a/11b** entstand, wie erwähnt, nur **14**, jedoch kein **18**. Letzteres liess sich durch Basenbehandlung aus **11b** herstellen. Daraus lässt sich ableiten, dass **14** leichter gebildet wird als **18**. Aus Modellbetrachtungen geht hervor, dass in der Vorstufe **15b** sowohl bei diaxialer (a,a) Anordnung von $\text{CH}_3\text{-C}(14)$ und $\text{NC-C}(1)$ als auch bei diequatorialer Konformation (e,e) grossere Wechselwirkungen vorliegen, als im Isomeren **15a** mit e,a-Konfiguration der beiden Substituenten.

Beim Alkohol **12** handelt es sich um ein ca. 1:3-Diastereoisomerengemisch.

Figur 2. Stereoprojektion von 1-(1'-Methyl-2'-formylethyl)-
2-oxocyclododecan-1-carbonitril-2-(2",4"-dinitro-
phenyl)hydrazon (**16**).



Die Methylierung von **11a/11b** mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ führte zu einem Gemisch aller möglichen Diastereoisomerenpaare von **13** (**13a-d**). Bei der Methylierung von **11a** resultierte ein Gemisch **13a/13b** (ca. 1:1,2) und bei derjenigen von **11b** ein Gemisch **13c/13d** (ca. 1:1,3). Die Stereoselektivität bei der Umsetzung mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ war demzufolge sehr gering.

Die Umlagerungsreaktionen der Verbindungen **5**, **7**, **10**, **12** und **13** zu den ringerweiterten Produkten **6**, **17**, **19**, **20** bzw. **21** wurden in abs. THF bei 20° in Gegenwart von Bu₄NF ausgeführt. In allen Fällen wurden nahezu gleiche Ausbeuten (zwischen 95 und 99%) erzielt, d.h. CH₃-Substituenten an der Ringerweiterungseinheit, gleichgültig an welcher Position sie sich befinden und wie deren relative Konfiguration ist, haben in erster Näherung keinen Einfluss auf den Reaktionsablauf. Durch die Ringerweiterung wird aus dem sp³-hybridisierten C(1) über ein sp²-Zentrum wieder ein sp³-hybridisiertes C-Atom gebildet. Die Orientierung dieses Chiralitätszentrums erfolgt weitgehend unabhängig von den übrigen Zentren: Die Umlagerung des ca. 1:1-Gemisches **10** führte zu einem Diastereoisomerengemisch **19** ähnlicher prozentualer Zusammensetzung. Wurde die Verbindung **12** mit Bu₄NF behandelt, so bildete sich **20** als ca. 1:1-Diastereoisomerengemisch, gleichgültig, ob das Ausgangsmaterial als 1:1- oder 1:3-Gemisch vorlag. Die Umlagerung eines nahezu aquimolaren Gemisches aller Diastereoisomeren von **13** ergab **21** (Diastereoisomerenverhältnis **21a/21b/21c/21d** ca. 1:1,3:2:2). Die Zusatzbezeichnungen **a**, **b**, **c**, **d** für die Verbindungen **13** und **21** sind willkürlich gewählt und untereinander nicht korreliert worden. Das gleiche Mischungsverhältnis wurde gefunden, wenn **13a/13b** oder **13c/13d** den Umlagerungsbedingungen unterworfen wurden. Sowohl das reine **21a** wie auch das Gemisch **21b-21d** liessen sich unter den Umlagerungsbedingungen an der 12-Stellung nicht epimerisieren.

Das zunächst überraschend scheinende Ergebnis der Umlagerung **13** → **21** lässt sich mühelos unter der Annahme einer

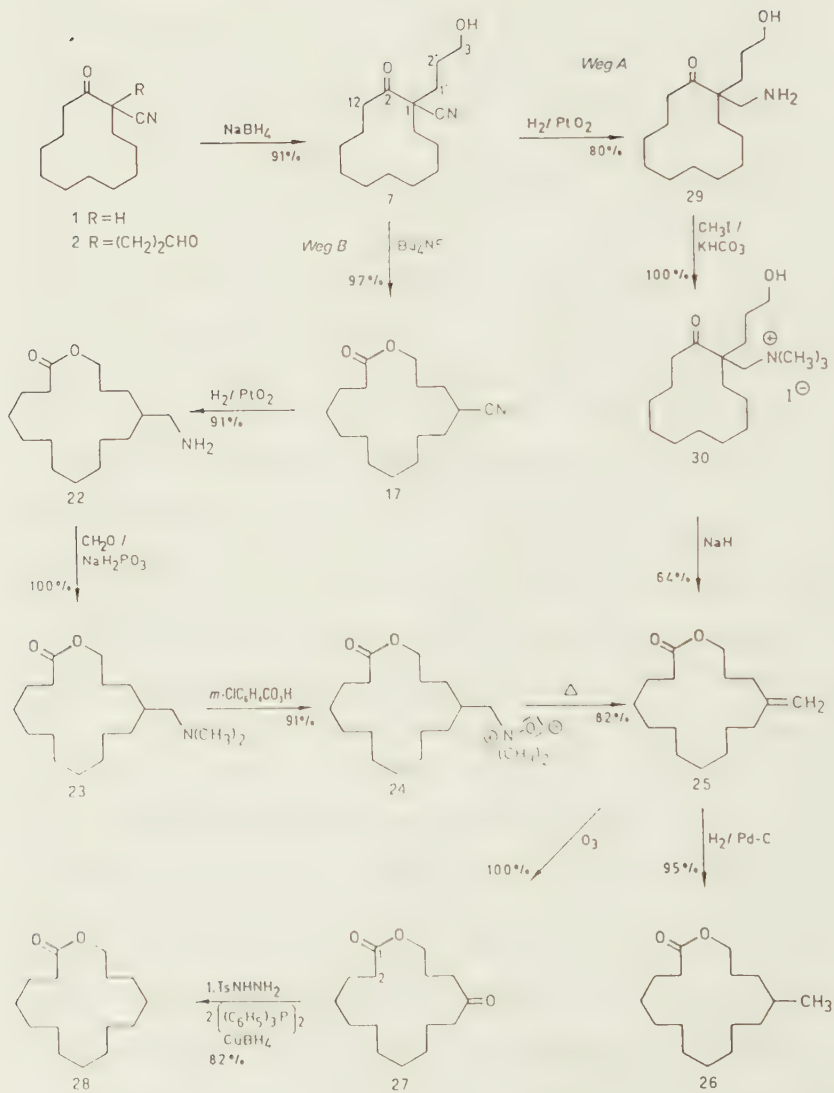
nicht selektiv erfolgten Protonierung an C(12) nach der Umlagerung erklären. Somit ist zumindest bei der Lactonisierung des 12- zum 16-gliedrigen Ring keine bemerkenswerte Stereoselektivität zu beobachten. Aufgrund der Resultate erschien eine Wiederholung der Experimente mit den reinen Diastereoisomeren nicht angezeigt.

3. Synthese von 15-Pentadecanolid (Exaltolid®)

Es war verlockend, das in Abschnitt 2 angegebene Reaktionsprinzip zur Synthese von 15-Pentadecanolid, einem wichtigen Grundstoff der Parfümindustrie [14], auszuprobieren. Da 15-Pentadecanolid weder eine Cyano-Gruppe noch eine andere Stickstofffunktion enthält, musste die für die Ringerweiterung wichtige elektronenziehende Gruppe anschliessend entfernt werden. Alternativ zu diesem Syntheseweg könnte auch die Umwandlung der Cyano-Gruppe im Ausgangsmaterial in eine bessere Weggangsgruppe in Betracht gezogen, und unter der Wirkung dieser Abgangseinheit eine Ringerweiterung ausgeführt werden..

In Schema 5 sind zwei verschiedene Synthesewege angeführt. Eine Möglichkeit (Weg B) entspricht dem bereits bekannten Ringerweiterungsschritt [15], in dem ein Halbacetal-Anion gebildet und dieses unter Einfluss der elektronenziehenden Cyano-Gruppe zum Lacton geöffnet wird. Die zweite Möglichkeit (Weg A) besteht darin, die Cyano-Gruppe zunächst in eine Abgangsgruppe (einen Me_3N^+ -Rest) umzuwandeln und anschliessend in basischem Milieu unter Lactonisierung und

Schema 5



gleichzeitiger Entfernung der Abgangsgruppe (Fragmentierung) eine Ringerweiterung auszuführen, vgl. Schema 5, Weg A.

Die Umlagerung des Cyanoalkohols **7** (Weg B) erfolgte mit $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ zum 12-Cyano-15-pentadecanolid (**17**) in 97% Ausbeute. Verbindung **17** besitzt einen moschusartigen Geruch. Die katalytische Hydrierung der Cyano-Gruppe in **17** wurde mit H_2/PtO_2 in $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ 20:1 ausgeführt; das zugesetzte CHCl_3 wirkt dabei als HCl -Donor [16]. Allgemein wurde die Beobachtung gemacht, dass die katalytische Reduktion von Cyano-Gruppen in Verbindungen vom Typ **7** bei Zusatz von wässriger HCl optimale Ausbeuten an Amin liefert. Hingegen ergab bei Cyanolactonen vom Typ **17** die Reduktion in Gegenwart von CHCl_3 die besten Ausbeuten.

Zur Umwandlung der Aminomethyl-Gruppe im gebildeten **22** in eine Methyliden-Gruppe wurde **22** zunächst methyliert ($\text{CH}_2\text{O}/\text{NaH}_2\text{PO}_3$) [17], wobei sich das Dimethylamino-Derivat **23** bildete, dessen Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure in 91% Ausbeute das entsprechende N-Oxid **24** ergab [18]. Die folgende Cope-Reaktion des Aminoxids wurde beim Erhitzen von **24** und der nachfolgenden Destillation ($150^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr) ausgeführt, wobei sich **25** in 82% Ausbeute bildete. Aus **25** wurde durch katalytische Hydrierung 12-Methyl-15-pentadecanolid (**26**) hergestellt. Ozonisierung [19] von **25** gefolgt von $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{CuBH}_4$ -Reduktion des Tosylhydrazons von 12-Oxo-15-pentadecanolid (**27**) [20] ergab 15-Pentadecanolid (Exaltolid®, **28**) in einer Ausbeute von 49%, bezogen auf **2**.

Zur Verwirklichung des Fragmentierungsweges (Schema 5, Weg A) wurde die Cyano-Gruppe in Verbindung 7 katalytisch hydriert. Die Hydrierung gelang in guter Ausbeute, wenn die Reaktion in Gegenwart von etwas wässriger HCl ausgeführt wurde. Die Methylierung des Amins 29 wurde mit MeI/KHCO₃ vorgenommen. Da sich das quaternäre Ammonium-iodid 30 als stark hygroskopisch erwies und sich die Substanz durch Erwärmen nicht ohne Zersetzung trocknen liess, wurden bei der nachfolgenden mit NaH katalysierten Fragmentierungsreaktion Molekularsiebe (4 Å) zum Entfernen von H₂O zugesetzt. Als die optimalste Bedingung für den Ablauf dieser Fragmentierungsreaktion erwies sich die Behandlung von 30 mit NaH (2 Äquiv.)/DMF bei 20° für 1,5 Std. Aber selbst unter diesen Bedingungen lag die Ausbeute an 25 bei höchstens 64%; neben polaren Substanzen konnte stets unverändertes Ausgangsmaterial 30 nachgewiesen werden. Das denkbare Nebenprodukt, 2-Oxaspiro[5.11]hepta-decan-7-on wurde nicht gefunden.

Das 12-Methyliden-15-pentadecanolid (25) besitzt einen moschusartigen Geruch. Seine Struktur wird u.a. durch die IR-Banden (Film) bei 1737 (Ester) und 888 cm⁻¹ (=CH₂) sowie durch ein d (J = 9 Hz) bei 4,73 ppm im ¹H-NMR- und ein t bei 109,6 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum (CHCl₃) gesichert.

Es ist anzunehmen, dass von den beiden möglichen diastereoisomeren Halbacetal-Anionen von 30 nur eines, nämlich dasjenige mit einer trans-Anordnung der relevanten Substituenten, 25 bildet. Das andere reagiert nicht und bildet bei der Aufarbeitung 30 zurück. Einen Hinweis für diese Annahme

liefern die ^{13}C -NMR-Spektren von **30** in CDCl_3 , CD_3OD und $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$ (Integrale für das Carbonyl-C-Atom bei 215,2 und 214,8 ppm). In diesen Fällen wurden zwei Konformere registriert (Integralverhältnis 2:1). Unter Umständen bilden sich aus diesen Konformeren die oben genannten diastereoisomeren Halbacetal-Anionen bei der Basenbehandlung. Die Gesamtausbeute an **25** aus **2** über **24** betrug 60% und über **30** 47%.

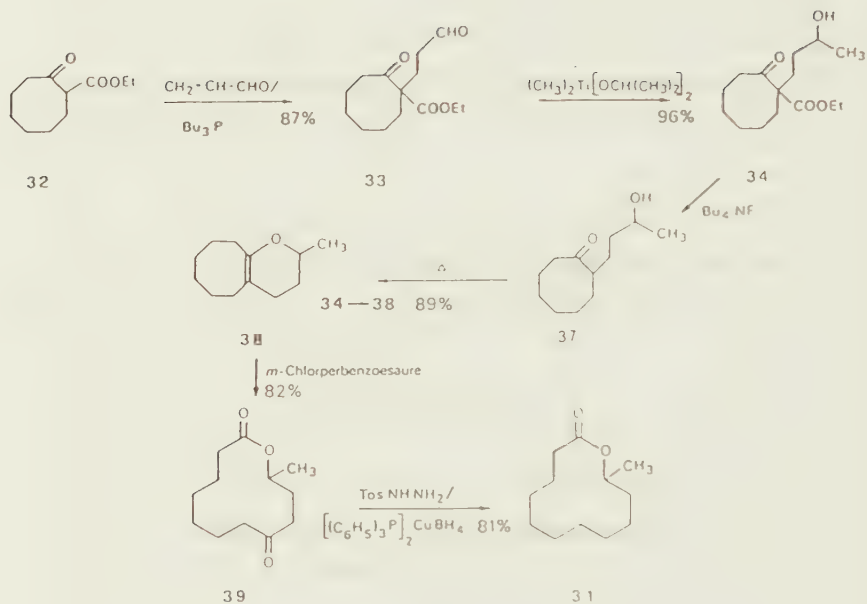
4. Das Verhalten der Ethoxycarbonyl-Gruppe bei Ring-erweiterungsreaktionen

4.1. Synthese von ($\pm$)-Dihydrorecifeiolid

(R)-Recifeiolid wurde als Produkt von *Cephalosporium recifei* isoliert [21]. Sein Dihydro-Derivat wurde in *Cryptolestes ferrugineus* gefunden [22]. Vor einiger Zeit wurde über die Synthese von ($\pm$)-Dihydrorecifeiolid (**31**) durch die Lacton-Variante der "Zip"-Reaktion berichtet [4]. Eine andere synthetische Möglichkeit, welche als wesentlichen Schritt eine oxidative Ringerweiterung beinhaltet, ist in Schema 6 vorgestellt.

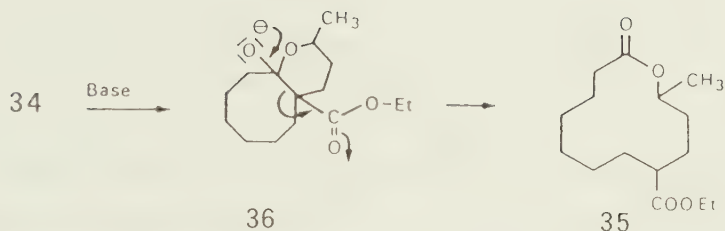
Ausgehend von 2-Oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (**32**) [23] wurde zunächst **33** durch eine Michael-Reaktion ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}/\text{Bu}_3\text{P}$) in 87% Ausbeute hergestellt. Die Methylierung der Aldehyd-Gruppe in **33** erforderte ein Reagens, welches die anwesende Keton- und Ester-Gruppe nicht tangiert. Als Methode der Wahl erwies sich die Reaktion mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ [10] [15] [24], welche **34** in

Schema 6



quantitativer Ausbeute lieferte. Aufgrund der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (vgl. Exper. Teil) handelt es sich bei **34** um ein Diastereoisomerengemisch. In Analogie zu den Ringerweiterungsreaktionen mit der Cyano-Gruppe wurde **34** mit Base behandelt. Ziel der Reaktion war die Bildung von 8-(Ethoxycarbonyl)-11-dodecanolid (**35**) über das Halbacetal-Anion **36** (Schema 7).

Schema 7



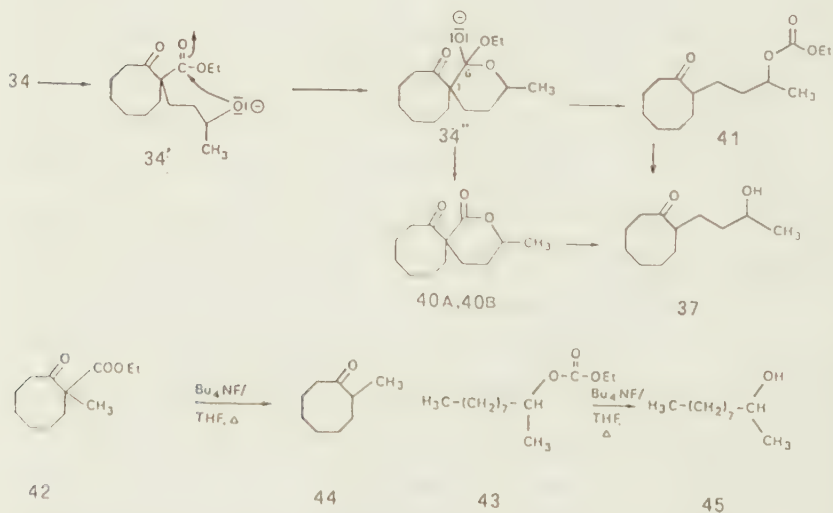
Bei Verwendung verschiedener Basen wurde **35** jedoch nicht gebildet, sondern an dessen Stelle entstand das De(ethoxycarbonyl)-Derivat von **34**, nämlich **37**, Schema 6. Zur Diskussion der Transformation **34** $\rightarrow$ **37**, siehe weiter unten. Wurde **34** mit 1,2 equiv. $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ 3 Std. unter Rückfluss gekocht und das Reaktionsprodukt anschliessend chromatographiert, so wurde **37** in 81% Ausbeute isoliert. Bei Verzicht auf die Chromatographie und Destillation des Rückstands bildete sich das Dehydratisierungsprodukt **38** in 89% Ausbeute (bezogen auf **34**). Oxidation von **38** mit m-Chlorperbenzoesäure [25] ergab 8-Oxo-11-dodecanolid (**39**) [4]. Die Oxidation wurde in Gegenwart von wasserfreiem KF in CH_2Cl_2 ausgeführt [26], was eine etwas bessere Ausbeute als ohne KF ergab. Ausserdem ist zu bemerken, dass in Gegenwart von KF die Reaktion kontrollierbarer abläuft. Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute gegenüber [4] bei der Reduktion der Keton-Gruppe in **39** zur CH_2 -Gruppe in **31** gelang durch Behandlung des Tosylhydrazons von **29** mit $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{CuBH}_4$. Dabei wurde ($\pm$)-Dihydrorecifeolid (**31**) in 81% gebildet, was deutlich über den Literatur-Ausbeuten liegt [4] [27]. Es ist anzunehmen, dass Spuren von MeOH die Ausbeute an Re-

duktionsprodukt senken. Die Gesamtausbeute an **31** bezogen auf **32** betrug ca. 50%.

4.2. De-ethoxycarbonylierung von **34** zu **37**

Wie erwähnt wurde versucht, **34** unter wasserfreien Bedingungen in das Ringerweiterungsprodukt **35** umzulagern. Anstelle von **35** wurden allerdings je nach den Reaktionsbedingungen **37**, **40** oder **41** gebildet (Schema 8). Wurde **34** mit $\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2/\text{THF}$ behandelt, so entstand nach der Aufarbeitung **37** in 43% Ausbeute.

Schema 8



Verbindung **37** wurde in 81% Ausbeute durch Kochen von **34** in THF mit 1,2 equiv. Bu_4NF gebildet. Bu_4NF wurde wie üblich [15] getrocknet (6 Std. bei $60^\circ/5 \times 10^{-5}$ Torr) und in abs.

Bu₄NF in THF behandelt, entstand ein Gemisch aus den Diastereoisomeren **40a** und **40b** (Hauptprodukt) sowie dem Carbonat **41** und Keton **37** als Nebenprodukt. Nach dem Aufarbeiten wurde das Rohprodukt von H₂O und EtOH befreit und mit 1,1 equiv. Bu₄NF in THF 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dabei entstand ausschliesslich **37** in guter Ausbeute. - Bei der Verwendung von nur 0,05 equiv. Bu₄NF entstanden ebenfalls **40a/40b** sowie **41** (17%).

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass die Umwandlung **34** → **37** nicht durch eine Hydrolyse, gefolgt von Decarboxylierung erklärt werden kann, sondern dass mit Base zunächst das Alkoholat-Anion **34'** entsteht. Der Angriff des Alkoholat-Anions scheint ausschliesslich an der Estercarbonyl-Gruppe unter Bildung des Zwischenproduktes **34''** zu erfolgen, welches beide möglichen Abbauewege beschreiten kann: Durch Abspaltung von Ethanolat wird das Umesterungsprodukt 3-Methyl-2-oxaspiro[5.7]tridecan-1,7-dion (**40**) gebildet. Alternativ dazu kann eine retro-Claisen-Ester-Reaktion unter Spaltung der (C(1)-C(6))-Bindung eintreten, wobei der Kohlensäureester **41** entsteht. Beide Substanzen **40a/40b** und **41** sind Vorstufen von **37**.

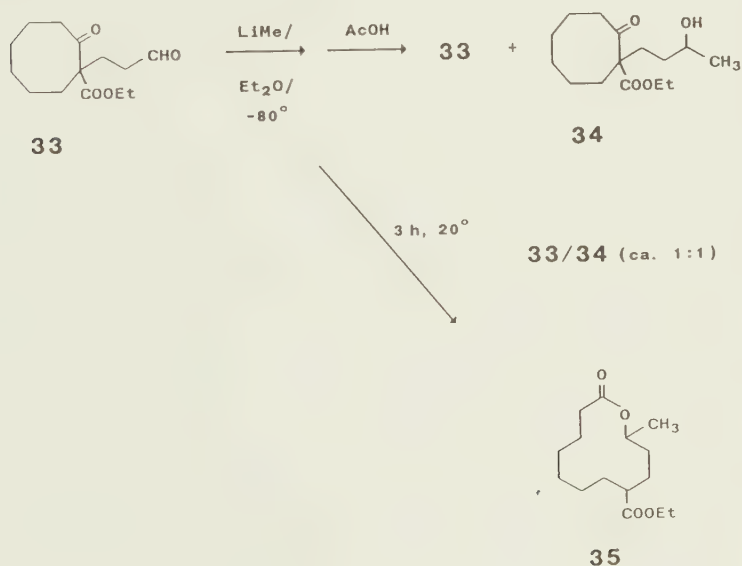
Das Diastereoisomerengemisch **40a/40b** ist ein β -Ketocarbonsäureester-Derivat. Wie verschiedentlich gezeigt wurde, lassen sich β -Ketocarbonsäureester unter Ausschluss von H₂O de-alkoxycarbonylieren [29]. Diese Reaktionen erfolgen z.B. in Gegenwart tertiärer Stickstoffbasen wie 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan oder 3-Chinuclidinol in aprotischen Lösungsmitteln unter Rückfluss

[30] oder in Gegenwart von Me_4NOAc in Hexamethylphosphorsäureamid bei $95-100^\circ$ [31] [32] oder mit $\text{NaCN}/\text{Me}_2\text{SO}$ [32]. Über die Eignung von Bu_4NF in THF wurde bisher nicht berichtet. Zur Überprüfung dieses Reaktionsverhaltens wurden die Modellsubstanzen **42** und **43** synthetisiert und mit Bu_4NF in THF behandelt. Der β -Ketocarbonsäure-ethylester **42**, der analog [33] synthetisiert wurde, ging dabei in das Keton **44** (69% Ausbeute bei 14 Std. Kochen unter Rückfluss) über, wobei die Reaktionsbedingungen nicht optimiert wurden. Die Anwesenheit von Alkoholen bei der De-ethoxycarbonylierungsreaktion hat keinen Einfluss auf die Produktbildung. Dies gilt auch für die Umwandlungsreaktion **43** $\rightarrow$ **45**. Auch aus dem Carbonat **43** liess sich durch Reaktion mit $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ (Rückfluss) der Alkohol **45** herstellen. Allerdings war nach 12 Std. Reaktionszeit das Produktverhältnis **43/45** noch ca. 1:3 (Auch in diesem Falle wurden die Reaktionsbedingungen nicht optimiert). Die Reaktionen sowohl von **42** als auch von **43** verliefen einheitlich. Es ist anzunehmen, dass das F^- die gleiche Funktion bei der De-alkoxycarbonylierung spielt wie bei den vorher erwähnten Beispielen die tertiären Amine, AcO^- bzw. CN^- . Aufgrund der Transformation **40a/40b** $\rightarrow$ **37** muss in mechanistischer Hinsicht F^- an der Lacton-OH-Gruppe angreifen, was intermediär zur Bildung von FCOOR führen sollte. Es sei noch erwähnt, dass $t\text{-BuOK}/\text{THF}$ ebenfalls eine Umwandlung von **34** bewirkt. Dabei entstehen als Hauptprodukte das Carbonat **41** (40%) neben **40a/40b** (23%) und **37** (4%).

4.3. Bildung des Ringerweiterungsproduktes 35

Durch Änderung der Methylierungsmethode des Aldehydes 33 konnte das Ringerweiterungsprodukt 35 gewonnen werden. Wenn 1,3 equiv. MeLi/Et₂O bei -80° zu einer THF-Lösung von 33 gegeben wurde, erhielt man nach Aufarbeitung mit AcOH das Methylierungsprodukt 34 und den Aldehyd 33 im Verhältnis ca. 1:1 (GC; isolierte Menge 2:1) (Schema 9).

Schema 9



Erhöhung oder Verringerung des MeLi-Anteiles brachte keine höheren Ausbeuten an 34. Bei -95° blieb mehr unreaktierter Aldehyd übrig (34/35 ca. 1:2). Wurde die Reaktionstemperatur zwischen -50° und -60° gehalten, so resultierte ein Substanzgemisch, in dem u.a. 34, 35, 37 und 40b nachgewie-

sen wurden. Durch Erwärmen des Reaktionsgemisches von -80° auf 20° und 3 Std. Kochen bildete sich **35** in Ausbeuten zwischen 13-16% neben sehr polaren, nicht identifizierten Verbindungen.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Cyano- und Ethoxy-carbonyl-Gruppe als elektronenziehende Substituenten auf die bekannten "Zip"-Reaktion anzuwenden und die Reaktion gegebenenfalls zur Herstellung makrocyclischer Lactone zu verwenden..

Als erstes konnte gezeigt werden, dass aus Verbindungen des Typs **2** oder **8** (Schema 3) durch eine chemoselektive Reduktion die entsprechenden Alkohole **5** und **7** hergestellt werden können. Die Versuche, eine diastereoselektive Alkylierung durch Anwendung von $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$ und $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ zu erzielen, waren erfolglos. Jedoch gelang es unter Verwendung von Bu_4NF , die Alkohole in fast quantitativen Ausbeuten zu den entsprechenden ringerweiterten Produkten umzusetzen. Diese Untersuchungen zeigten, dass als elektronenziehende Gruppe für Ringerweiterungsreaktionen von Carbocyclen zu macrocyclischen Lactonen ausser der Nitro- auch die Cyano-Gruppe eingesetzt werden kann. Die Frage nach eventuellen sterischen Faktoren bei dieser Lactonisierung wurde durch Einführung von zusätzlichen CH_3 -Substituenten an der Seitenkette der Verbindungen vom Typ **5** (Schema 3) geprüft. Es wurde kein bemerkenswerter sterischer Einfluss auf die Umlagerungsreaktion gefunden. Ferner konnte gezeigt werden, dass unter den erwähnten Bedingungen die Ringerweiterungsreaktion keine Gleichgewichtsreaktion darstellt.

Basierend auf diesen Untersuchungen gelang es, 15-Pentadecanolid (Exaltolid®) zu synthetisieren (Schema 5). Dazu wurden zwei Wege vorgeschlagen. Der erste Weg basierte auf der in Schema 3 dargestellten Methode, wobei die Entfernung der Cyano-Gruppe durch herkömmliche Verfahren bewerkstelligt wurde. Beim zweiten Weg wurde die Cyano-Gruppe in einen Trimethylammonium-Rest umgewandelt und mit diesem die Ringerweiterung ausgeführt (Fragmentierung). Vermutlich wäre die neue Methode durch Variierung der Weggangseinheit noch zu optimieren.

In Analogie zu den Ringerweiterungsreaktionen mit Hilfe der Cyano-Gruppe wurden auch diesbezügliche Eigenschaften der Ethoxycarbonyl-Gruppe geprüft. Das gewünschte Ringerweiterungsprodukt **38** wurde in geringen Ausbeuten erhalten, hauptsächlich entstand jedoch unter Verwendung verschiedener Basen das De(ethoxycarbonyl)-Derivat **37**. Diese unerwartete Reaktion wurde weiter untersucht und deren Mechanismus erklärt, wobei es sich herausstellte, dass die Umwandlung nicht durch Hydrolyse und anschliessende Decarboxylierung eintritt. Schliesslich wurden nach diesen Erfahrungen raze-misches Dihydrorecifeiolid durch eine oxidative Ringerweiterung synthetisiert (Schema 6).

Dank

Folgenden Damen und Herren möchte ich für ihre wertvolle Unterstützung danken:

Herrn Prof. Dr.B. Kurtev für die allgemeine Unterstützung.

Den Herren Dipl.-chem. St. Bienz, A. Guggisberg und Dr.M. Süsse für viele wertvolle Anregungen und Ratschläge sowie für die äusserst fruchtbaren Diskussionen.

Allen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe Prof. Hesse für die gute Zusammenarbeit.

Herrn Frohofer und seinen Mitarbeiterinnen für die gewissenhafte Ausführung der Mikroanalysen und IR-Spektren.

Frau Dr. A. Lorenzi-Riatsch für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Prof. W.v.Philipsborn und seinen Mitarbeitern, besonders Herrn Dr. R. Kunz, für die Messung der NMR-Spektren.

Herren Dres. R. Prewo und J.H. Bieri für die Ausführung der Röntgenstrukturanalysen.

Der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften für die gebotene Möglichkeit, am Organisch-chemischen Institut der Universität Zürich zu arbeiten, und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1. **Allgemeine Bemerkungen.** Falls nicht anders angegeben, gelten: Schmelzpunkte (Schmp.) auf Mettler-FP-52. IR-Spektren in CHCl_3 in cm^{-1} . ^1H -NMR-Spektren in CDCl_3 [bei 200 MHz (auf Varian XL-200)]. ^{13}C -NMR-Spektren in CDCl_3 [bei 50 MHz (auf Varian XL-200)], δ in ppm, J in Hz, relativ zu internem Tetramethylsilan = 0, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Elektronenstoss-Massenspektren (EI-MS) auf Varian-MAT 112S. Chemische Ionisations-Massenspektren (CI-MS): (Reaktandgas: 2-Methylpropan) auf Varian-MAT 112, in m/z (ab m/z 40). Analytische Dünnschichtchromatographie (DC) an Kieselgel Merck 60 F-254. Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Merck, 70-230 mesh). Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer (RV.) bei 20-60°/18 Torr. Das Trocknen von organischen Extrakten erfolgte mit MgSO_4 . Tetrabutylammoniumfluorid (Bu_4NF) wurde 6 Std. bei 60°/5x10⁻⁵ Torr getrocknet. Abkürzungen: DME = 1,2-Dimethoxyethan, DMF = Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, THF = Tetrahydrofuran, Ts = Tosyl.

2. Untersuchungen an 2-Oxocycloalkylcarbonitril-Derivaten

2.1. Synthese der Aldehyde und Ketone 2, 8, 9, 11

2.1.1. 1-(2-Formylethyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (2)

Unter Rühren wurde zu einer Lösung von 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril (1) (4,9 g, 23,7 mmol) [7] [8] und Acrylaldehyd (1,33 g, 23,8 mmol) in abs. THF (120 ml) unter Argon während 10 Min. eine Bu_4NF -Lösung (10 ml, 0,4 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu_4NF (104 mg in 10 ml THF) getropft. Nach 2 Std. wurde AcOH (1 ml) zugegeben, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in CH_2Cl_2 (100 ml) aufgenommen, mit H_2O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand kristallisiert (Hexan/ Et_2O 1:2): 2 (4,5 g, 72,2%), als farblose Kristalle. Schmp. 85,2-86,3°. IR(KBr): 3430, 3000, 2940, 2920, 2880, 2860, 2750, 2250, 1730, 1720. $^1\text{H-NMR}$: 9,80 (s, CHO); 2,97-1,15 (m). $^{13}\text{C-NMR}$: 203,0 (C=O); 199,1 (CHO); 119,5 (CN); 54,2 (C(1)); 39,7; 35,0; 34,9; 26,1 (2 C); 25,8; 23,4; 22,6; 22,3; 22,2; 21,3; 20,6. EI-MS: 263 (2, $\text{M}^{+\bullet}$), 220 (19), 192 (17), 150 (9), 136 (11), 126 (10), 122 (9), 112 (11), 110 (9), 108 (8), 98 (27), 83 (8), 69 (9), 56 (37), 55 (100), 41 (34).

2.1.2. 1-(3'-Oxobutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**8**)

Unter Argon wurden zu einer Lösung von **1** (2,07 g, 10 mmol) in abs. DME (40 ml) nacheinander 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan (1,34 g, 12 mmol) und Methyl-vinyl-keton (840 mg, 12 mmol) gegeben und 5 Std. gerührt. Danach wurde mit 5% wässriger HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert, der Extrakt mit H_2O gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand kristallisiert (DME): **8** (2,24 g, 81%). Schmp. 134,1-135,1°. IR(KBr): 2930, 2870, 2850, 2235, 1710, 1470, 1415, 1370. $^1\text{H-NMR}$: 2,92 - 1,60 (m, 13 H), darin bei 2,17 (s, CH_3); 1,50 - 1,06 (m, 14 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 205,9, 203,5 (2 s, C(2) bzw. C(3')); 119,9 (s, CN); 54,6 (s, C(1)); 39,3; 35,3; 35,1; 29,9 (q, CH_3); 27,6; 26,3; 26,2; 23,6; 22,8; 22,5; 22,3; 21,4; 20,9. EI-MS: 277 (7, M^+), 220 (31), 192 (29), 150 (10), 136 (14), 126 (17), 124 (14), 122 (12), 112 (18), 111 (10), 108 (11), 98 (70), 97 (14), 96 (11), 95 (18), 94 (11), 84 (18), 83 (14), 82 (14), 81 (19), 80 (11), 71 (15), 70 (11), 69 (19), 67 (17), 59 (16), 58 (66), 57 (13), 56 (17), 55 (51), 53 (13), 43 (100), 41 (66). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (277,41): C 73,61, H 9,81, N 5,05; gef.: C 73,70, H 9,70, N 4,86.

2.1.3. 1-(2'-Formylpropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**9**)

Zu einer Lösung von **1** (1,035 g, 5 mmol) und 2-Methyl-2-propenal (385 mg, 5,5 mmol) in abs. Benzol (7,5 ml) wurden Bu_3P (12,3 mg, 0,06 mmol; als 10% Lösung von Bu_3P in Benzol) innerhalb von 10 Min. getropft und weitere 2 Std. ge-

rührt. Danach wurde MeI (456 mg, 3,2 mmol) zugegeben, 5 Min. gerührt, mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit H_2O gewaschen und der Extrakt getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Benzol/ Et_2O , variierendes Verhältnis): **9** (1,041 g, 75%). Schmp. (kristallisiertes Öl) 81-82,6°. IR(KBr): 2930, 2865, 2720, 2240, 1725, 1710, 1470, 1248, 1035. ^1H -NMR (Diastereoisomerengemisch): 9,68, 9,52 (2 d, $J = 1,4$, 2 CHO); 3,08 - 2,82 (m, 1 H); 2,82 - 2,20 (m, 3 H); 2,20 - 1,10 (m, 22 H), darin bei 1,28, 1,17 (2 d, J je 7,4, CH_3). ^{13}C -NMR (Diastereoisomerengemisch): 203,7, 2,3,4 (2 s, $\text{C}=\text{O}$); 202,4, 202,2 (2 s, CHO); 120,2 (s, CN); 53,8, 53,75 (2 s, $\text{C}(1)$); 43,9, 43,7 (2 d, $\text{C}(2')$); 36,6; 36,4; 35,7; 35,6; 34,1; 32,6; 27,9; 26,2; 25,8; 25,6; 23,7; 23,6; 23,5; 23,0; 22,7; 22,5; 22,4; 22,3; 22,25; 22,2; 22,0; 21,5; 21,4; 21,3; 20,7; 20,5; 15,3; 14,8 (2 q, $\text{C}(3')$). EI-MS: 277 (3, $\text{M}^{+\bullet}$), 221 (6), 220 (100), 192 (47), 150 (15), 136 (23), 112 (20), 109 (11), 108 (16), 98 (33), 97 (13), 96 (13), 95 (20), 94 (14), 84 (11), 83 (15), 81 (23), 80 (12), 71 (14), 69 (23), 67 (28), 58 (36), 57 (25), 56 (17), 55 (63), 54 (13), 53 (17), 43 (47), 42 (22), 41 (98). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (277,41): C 73,60, H 9,81, N 5,05; gef.: C 73,50, H 9,72, N 4,96.

2.1.4. 1-(1'-Methyl-2'-formylethyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**11a/11b**)

Unter Argon wurde zu einer Lösung von **1** (1,035 g, 5 mmol) und Bu_3P (66 mg, 0,33 mmol) in abs. Benzol (7,5 ml) (E)-2-Butenal (420 mg, 6 mmol) getropft und 22 Std. gerührt. Danach wurde MeI (912 mg, 6,4 mmol) zugefügt, 5 Min. gerührt,

das Gemisch in H_2O gegeben, mit Et_2O extrahiert, getrocknet, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Benzol/ Et_2O , variierendes Verhältnis):

11a/11b, 1 und Spuren von **14** als Gemisch (1,01 g). Chromatographie (Hexan/ Et_2O , variierendes Verhältnis) von 6,2 g eines solchen Gemisches, hergestellt aus **1** (5,175 g, 25 mmol), ergab **14** (180 g, **11b/1** (1,19 g) und **11b** (2,27 g, 33%). Eine Probe von **11b** wurde kristallisiert (Hexan/ Et_2O 2:1, Et_2O), farblose Kristalle, Schmp. 170-180°; 115-135° (zugeschmolzene Kapillare/2° pro Min.). Die Schmp.-Probe zeigte nach dem Erhitzen ein Gemisch von **11b** und zwei weiteren Produkten (Aldolreaktion ?) an. IR(KBr): 2935, 2860, 2850, 1730, 1710, 1470, 1140. ^1H -NMR: 9,832, 9,829 (2 d, J je 1,6, CHO); 2,94 - 2,66 (m, 4 H); 2,62 - 2,42 (m, 1 H); 2,04 - 1,10 (m, 18 H); 1,02 (d, CH_3). ^{13}C -NMR: 203,3 (s, C=O); 199,6 (s, CHO); 118,7 (s, CN); 60,7 (s, C(1)); 46,2; 35,6; 33,0; 30,4 (d, C(1')); 26,5; 26,3; 23,5; 22,9 (2 C); 22,3; 21,3; 21,1; 17,4 (q, CH_3). CI-MS: 278 (100, $[\text{M}+1]^+$), 208 (83). EI-MS: 235 (10), 234 (55), 206 (42), 108 (9), 98 (17), 95 (12), 83 (10), 81 (15), 69 (20), 67 (21), 57 (24), 56 (18), 55 (68), 53 (24), 43 (51), 42 (24), 41 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (277,41): C 73,60, H 9,81, N 5,05; gef.: C 73,39, H 9,56, N 4,85.

14: ^1H -NMR: 6,44 - 6,34 (m, H-C(12)); 3,00 - 2,74 (m, 2 H); 2,56 - 2,36 (m, H-C(14)); 2,36 - 2,08 (m, 2 H); 1,88 - 0,94 (m, 19 H), darin bei 1,25 (d, J=7,2, CH_3). ^{13}C -NMR: 193,2 (s, C=O); 140,9 (d, C(12)); 135,7 (s, C(11)); 118,9 (s, CN); 56,7 (s, C(1)); 38,0 (d, C(14)); 32,3; 30,6; 29,6; 26,0; 25,5; 23,3; 22,7; 21,7 (2 C); 20,8; 17,6 (q, CH_3).

Eine Probe von **11b** wurde entsprechend Exper. 2.4.3 behandelt, wobei sich **18** bildete. $^1\text{H-NMR}$: 6,58 - 6,46 (m, H-C(12)); 3,00 - 2,74 (m, 1 H); 2,60 - 2,00 (m, 3 H); 2,00 - 0,76 (m, 20 H), darin bei 1,27 (d, $J=6,8$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 194,2 (s, C=O); 143,3 (d, C(12)); 135,9 (s, C(11)); 118,9 (s, CN); 55,5 (s, C(1)); 36,6 (d, C(14)); 30,8; 30,7; 26,0; 25,8; 24,6; 23,0; 22,7; 21,8; 21,7; 20,2; 16,6 (q, CH_3).

2.2. Synthese der Alkohole **5**, **7**, **10**, **12**, **13**

2.2.1. 1-(3'-Hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**7**)

Zu einer Lösung von **2** (2,104 g, 8 mmol) in MeOH (60 ml) wurde bei 0° NaBH_4 (130 mg, 3,17 mmol) innerhalb von 20 Min. gefügt. Nach 10 Min. wurde das Reaktionsgemisch in 0,1 N wässrige HCl gegeben, mit CH_2Cl_2 extrahiert, mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel, Benzol/ Et_2O , variierendes Verhältnis) des Rückstandes ergab **7** (1,92 g, 91%), farblose Kristalle, Schmp. 71,2-71,8° (Hexan/ Et_2O 2:1). IR: 3520, 3460, 3010, 2940, 2870, 2235, 1720, 1470, 1445, 1057. $^1\text{H-NMR}$: 3,68 (t, $J=6,0$, 2 H-C(3')); 2,86 - 2,72 (m, 2 H-C(3)); 2,22 - 1,10 (m, 23 H), darin bei 1,62 (OH, mit D_2O austauschbar). $^{13}\text{C-NMR}$: 204,0 (s, C=O); 120,2 (s, CN); 61,9 (t, C(3')); 55,4 (s, C(1)); 35,2; 35,0; 30,7; 28,5; 26,3; 26,2; 23,6; 22,8; 22,5; 22,3; 21,3; 20,9. EI-MS: 265 (4, M^{+}), 236 (4), 194 (5), 192 (9), 166 (9), 154 (9), 150 (11), 136 (14), 122 (15), 113 (18), 112 (89), 109 (19), 99 (27), 98 (40), 97 (26), 96 (23), 95 (25), 94 (38), 84 (24), 38 (22), 81 (26), 69 (28), 67 (44),

57 (22), 56 (29), 55 (82), 53 (22), 43 (44), 42 (30), 41 (100). Anal. ber. für $C_{16}H_{27}NO_2$ (265,40): C 72,41, H 10,25, N 5,28; gef.: C 72,48, H 10,47, N 5,08.

2.2.2. 1-(3'-Hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (5)

2.2.2.1. Mit Methyllithium

Zu einer Lösung von **2** (700 mg, 2,66 mmol) in abs. THF (17,5 ml) wurden unter Argon bei -85° bis -78° unter Rühren MeLi (ca. 1,6 M Lösung in Et_2O ; 1,4 ml, 3,44 mmol) innerhalb von 5 Min. getropft. Nach 1 Std. Rühren wurde AcOH (1 ml) zugegeben, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit CH_2Cl_2 versetzt, mit H_2O neutral gewaschen, die CH_2Cl_2 -Phase getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel, Benzol/ Et_2O) des Rückstandes ergab neben **2** (150 mg) **5** (440 mg, 59%).

2.2.2.2. Mit $CH_3Ti[OCH(CH_3)_2]_3$

Eine Lösung von **2** (789 mg, 3 mmol) in abs. THF (15 ml) wurde unter Argon bei 0° tropfenweise mit $CH_3Ti[OCH(CH_3)_2]_3$ [4] [10] unter Rühren versetzt. Nach 1 Std. bei 20° wurde die Lösung in eisgekühlte, 0,5% wässrige HCl (200 ml) gegeben. Nach 5 Min. wurde mit Et_2O extrahiert, die organische Phase mit H_2O neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand kristallisiert (Hexan/ Et_2O 3:1): **5** (710 mg, 85%).

2.2.2.3. Mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$

Verbindung 2 (526 mg, 2 mmol) in abs. THF (15 ml) wurde bei -30° mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ [3 mmol, hergestellt durch Zugabe von TiCl_4 (0,165 ml, 1,5 mmol) zu $\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_4$ (0,44 ml, 1,5 mmol) in abs. THF (10 ml) bei 0° unter Argon; nach 20 Min. Rühren bei 20° wurde bei -70° MeLi in Et_2O (2,65 ml, 6,5 mmol) zugetropft] unter Argon unter Rühren versetzt. Dann wurde innerhalb von 30 Min. die Temperatur auf -10° gesteigert. Nach weiteren 10 Min. wurde die Lösung in eisgekühlte 0,5% wässrige HCl gegeben und entsprechend Exper. 2.2.2.2 aufgearbeitet. Der Rückstand kristallisierte (Hexan/ Et_2O 3:1) 5 (465 mg, 83%) als farblose Kristalle, Schmp. $86,7 - 88,3^\circ$. IR(KBr): 3560 (in CHCl_3 : 3600), 3430, 2930, 2870, 2860, 2250, 2240, 1710, 1470, 1385, 1375. ^1H -NMR: 3,92 - 3,70 (m, H-C(3')); 2,88 - 2,68 (m, 2 H-C(3)); 2,32 - 1,10 (m, 26 H), darin bei 1,36 (s, OH, mit D_2O austauschbar) und 1,22 (d, $J = 6,2$, CH_3). ^{13}C -NMR (27°): 204,2, 204,0 (2 s, C=O); 120,2 (s, CN); 67,4, 67,2 (2 d, C(3')); 55,7, 55,2 (2 s, C(1)); 35,2; 35,1; 35,0; 34,8; 34,7; 30,8; 30,1; 26,3; 26,2; 23,7 (q, C(4')); 23,6; 22,7; 22,5; 22,3; 21,3; 21,0; 20,8. EI-MS: 279 (2, $\text{M}^{+\cdot}$), 220 (20), 208 (7), 192 (16), 190 (6), 150 (10), 136 (15), 126 (41), 98 (57), 95 (25), 81 (31), 69 (26), 67 (30), 55 (75), 43 (41), 41 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (279,42): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 72,86, H 10,30, N 5,08.

2.2.2.4. Von **8** durch chemoselektive Reduktion

Zu einer Suspension von **8** (277 mg, 1 mmol) in MeOH (20 ml) bei 0° wurde NaBH₄ (22 mg, 0,58 mmol) in kleinen Portionen gegeben und 3,5 Std. bei 0° gerührt. Danach wurde das Gemisch in 0,5% wässrige HCl gegeben, mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt mit H₂O gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand kristallisiert (Hexan/Et₂O 3:1): **5** (234 mg, 84%). Die Spektren des so hergestellten Produktes überlagern sich; sie stimmen mit denjenigen des isolierten Produktes aus Exper. 2.2.2.3 überein.

2.2.3. 1-(2'-Methyl-3'-hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**10**)

Zu einer Lösung von **9** (784 mg, 2,83 mmol) in MeOH (20 ml) bei 0° wurde NaBH₄ (50 mg, 1,32 mmol) in kleinen Portionen gegeben und 15 Min. bei 0° gerührt. Aufarbeitung wie in Exper. 2.2.2.4. Der Rückstand wurde chromatographiert (Benzol/Et₂O, variierendes Verhältnis): **10** (756 mg, 96%). Schmp. (kristallisiertes Öl) 74-76,5°. IR(KBr): 3540, 3420, 2925, 2865, 2250, 2240, 1710, 1470. ¹H-NMR (Diastereoisomengemisch): 3,68 - 3,28 (2 m, 2 H-C(3')); 3,12 - 2,64 (m, 2 H-C(3)); 2,42 - 2,22 (m, 1 H); 2,22 - 0,79 (m, 24 H), darin bei 1,58 (s, OH, mit D₂O austauschbar) und 1,06, 0,94 (2 d, J je 6,8, CH₃). ¹³C-NMR: 204,4, 204,0 (2 s, C=O); 120,8, 120,7 (2 s, CN); 67,6; 66,9 (2 t, C(3')); 54,2, 54,1 (2 s, C(1)); 37,0; 36,9; 36,7; 36,4; 35,4; 35,3; 33,8; 33,7 (2 d, C(2')); 26,4; 26,3; 23,64; 23,6; 22,8; 22,7; 22,4;

22,3; 21,4; 20,9; 20,5; 18,0, 17,3 (2 q, CH₃). EI-MS: 279 (10, M⁺), 220 (17), 192 (21), 150 (13), 136 (18), 127 (19), 126 (81), 122 (23), 112 (23), 108 (32), 107 (25), 98 (34), 97 (21), 95 (25), 94 (19), 81 (32), 80 (19), 69 (28), 67 (35), 57 (22), 55 (81), 53 (20), 43 (44), 41 (100).

Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₂ (279,43): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 72,79, H 10,50, N 4,79.

2.2.4. 1-(1'-Methyl-3'-hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**12**)

Das Gemisch aus Exper. 2.1.4 (1,01 g) wurde in MeOH (47 ml) gelöst und unter Rühren und unter Argon bei 0° mit NaBH₄ (64 mg, 1,7 mmol) in kleinen Portionen versetzt und 15 Min. bei 0° gerührt. Aufarbeitung wie in Exper. 2.2.2.4. Der Rückstand wurde chromatographiert (Benzol/Et₂O, variieren-des Verhältnis): **12** (860 mg, 62% bezogen auf **1**); farblose Kristalle.

Aus einem Gemisch, bestehend aus **11a** und **11b** (640 mg), wurde bei gleichem Vorgehen **12** (610 mg, 95%) erhalten; erstarrtes Öl.

12 (Diastereoisomerengemisch, Verhältnis ca. 1:3): IR (KBr): 3450, 2950, 2865, 2240, 1710, 1470. ¹H-NMR: 3,94 - 3,60 (2 m, 2 H-C(3')); 2,98 - 2,60 (m, 2 H-C(3)); 2,46 - 2,20 (m, H-C(1')); 2,20 - 0,94 (m, 24 H), darin bei 1,50 (OH, mit D₂O austauschbar) und 1,11, 0,98 (2 d, J je 6,6, CH₃). ¹³C-NMR: 204,6, 204,1, (2 s, C=O), 119,3, 119,1 (2 s, CN); 61,3, 61,2 (2 s, C(1)); 60,0, 59,9 (2 t, C(3')); 36,7;

35,7; 35,6; 33,8; 32,7; 32,6; 32,3, 31,4 (2 d, C(1'));
 26,6; 26,4; 23,6; 23,4; 22,9; 22,7; 22,5; 22,3; 22,2; 21,3;
 20,9; 20,4; 16,0, 14,3 (2 q, CH₃). EI-MS: 279 (15, M⁺),
 264 (67), 326 (14), 233 (22), 206 (26), 180 (11), 176 (10),
 168 (11), 166 (11), 164 (12), 162 (14), 152 (16), 150 (23),
 148 (18), 136 (26), 127 (21), 126 (100), 123 (19), 122
 (25), 113 (20), 112 (22), 111 (17), 110 (26), 109 (22), 108
 (32), 98 (60), 97 (43), 96 (23), 95 (34), 94 (26), 86 (45),
 84 (82), 83 (27), 81 (35), 80 (21), 78 (65), 69 (33), 67
 (30), 56 (21), 55 (74), 51 (25), 49 (63), 43 (36), 41 (64).
 Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₂ (279,43): C 73,07, H 10,46, N
 5,01; gef.: C 73,31, H 10,20, N 4,81.

2.2.5. 1-(1'-Methyl-3'-hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-
 1-carbonitril (**13a-13d**)

Unter Argon wurde bei 0° unter Rühren zu einer Lösung von
 Ti[OCH(CH₃)₂]₄ (0,44 ml, 1,5 mmol) in abs. THF (10 ml)
 TiCl₄ (0,165 ml, 1,5 mmol) getropft und 20 Min. bei 20° ge-
 rührt, dann gekühlt (-70°) und mit MeLi in Et₂O (2,65 ml,
 6,5 mmol) tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde auf -30°
 erwärmt, mit einer Lösung von **11a/11b** und **1** (554 mg; vgl.
 Exper. 2.1.4) in abs. THF (7,5 ml) tropfenweise versetzt,
 innerhalb von 30 Min. auf -10° erwärmt und 30 Min. bei die-
 ser Temperatur gerührt. Danach wurde die Lösung in eisge-
 kühlte 0,5% wässrige HCl gegeben, 10 Min. gerührt, mit Et₂O
 extrahiert, der Extrakt mit H₂O gewaschen, getrocknet, ein-
 gedampft und der Rückstand chromatographiert (Benzol/Et₂O,
 variierendes Verhältnis): **13a/13c** (272 mg), hellgelbes,
 glasartiges Öl: **1** (35 mg).

Diastereoisomerengemisch (**13a/13c**): 3615, 3510, 3005, 2935, 2870, 2855, 2235, 1720, 1470. $^1\text{H-NMR}$: 4,14 - 3,80 (m, H-C(3')); 2,92 - 2,55 (m, 2 H-C(3)); 2,55 - 2,30 (m, H-C(1')); 2,24 - 0,94 (m, 27 H), darin bei 1,54 (OH, mit D_2O austauschbar), bei 1,27, 1,20 (2 d, $J_1 = 6$, $J_2 = 6,2$, $\text{CH}_3\text{-C}(1')$) und bei 1,11, 0,99 (2 d, $J_1 = 6,6$, $J_2 = 6,2$, 3 H-C(4')). Einstrahlung bei 2,40 $\rightarrow$ 1,11, 0,99 (2 s). $^{13}\text{C-NMR}$: 204,9, 204,2 (2 s, C=O); 119,2, 119,0 (2 s, CN); 65,0, 64,6 (2 d, C(3')); 61,7 (s, C(1)); 43,4; 40,5; 35,3; 35,1; 32,6; 32,5 (d, C(1') + t); 31,8 (d, C(1')); 26,6; 26,4; 26,35; 26,3; 24,9, 24,7 (2 q, C(4')); 23,6; 23,5; 22,9; 22,7; 22,5; 22,3; 22,2; 21,3; 21,25; 21,1; 20,6; 16,0, 14,3 (2 q, $\text{CH}_3\text{-C}(1')$). EI-MS: 293 (6, M^+), 278 (16), 275 (13), 260 (11), 234 (71), 208 (14), 206 (34), 164 (11), 162 (12), 150 (16), 140 (28), 136 (17), 122 (24), 112 (17), 109 (22), 108 (19), 98 (63), 95 (28), 94 (21), 93 (15), 84 (29), 83 (22), 81 (27), 80 (21), 71 (35), 69 (52), 67 (30), 57 (22), 56 (24), 55 (83), 53 (22), 45 (39), 43 (63), 41 (100).

Diastereoisomerengemisch **13b/13d**: IR: 3610, 3510, 3005, 2935, 2870, 2855, 2235, 1720, 1470. $^1\text{H-NMR}$: 4,08 - 3,91 (m, 0,63 H-C(3')); 3,91 - 3,73 (m, 0,37 H-C(3')); 3,14 - 2,56 (m, 2 H-C(3)); 2,40 - 0,94 (m, 28 H), darin 1 H (OH, mit D_2O austauschbar), bei 1,24, 1,20 (2 d, J je 6, $\text{CH}_3\text{-C}(1')$) und bei 1,12, 1,00 (2 d, J je 6,6, 3 H-C(4')). Einstrahlung bei 4,00 $\rightarrow$ 1,24 (s); bei 3,80 $\rightarrow$ 1,20 (s). $^{13}\text{C-NMR}$: 204,6, 204,1 (2 s, C=O); 119,4 (s, CN); 66,5, 66,4 (2 d, C(3')); 61,2, 60,4 (2 s, C(1)); 43,7; 40,9; 36,6; 36,2, 33,3 (d, C(1')); 32,8; 32,7; 31,9 (d, C(1')); 26,6; 26,4; 23,5; 23,4; 23,2, 23,1 (2 q, C(4')); 22,9; 22,7; 22,4; 22,3;

22,1; 21,3; 20,9; 20,0; 17,0, 15,4 (2 q, $\text{CH}_3\text{-C}(1')$). EI-MS: 293 (3, M^+), 278 (22), 260 (12), 234 (43), 233 (18), 208 (17), 206 (32), 164 (11), 162 (12), 150 (14), 148 (12), 140 (33), 136 (16), 135 (10), 124 (37), 123 (21), 122 (26), 121 (17), 112 (17), 111 (17), 110 (27), 109 (32), 108 (19), 107 (17), 98 (59), 97 (24), 96 (18), 95 (38), 94 (28), 93 (23), 84 (29), 83 (31), 81 (41), 80 (23), 79 (24), 69 (54), 67 (46), 57 (28), 56 (23), 55 (85), 53 (33), 45 (35), 43 (65), 41 (100).

Wurde die Reaktion 5 Std. bei -30° ausgeführt, so zeigte das Produktgemisch die gleiche Zusammensetzung der Diastereoisomeren.

Ein Gemisch von **11a** und **1** (554 mg, vgl. Exper. 2.1.4) wurde analog in **13a/13b** und **1** übergeführt und chromatographiert: **13a/13b** (433 mg, Diastereoisomerenverhältnis ca. 1:1,2), hellgelbes, glas-artiges Öl, **1** (80 mg).

Verbindung **11b** (554 mg, 2 mmol) wurde in **13c/13d** (Diastereoisomerenverhältnis ca. 1:1,3, ^{13}C -NMR) übergeführt und aufgearbeitet: 585 mg, 99%, hellgelbes, glasartiges Öl, langsam kristallisierend, Schmp. $94,6 - 99,4^\circ$ (aus Öl).

2.3. Synthese der Umlagerungsprodukte **6**, **17**, **19**, **20**, **21**

2.3.1. 12-Cyano-15-pentadecanolid (**17**)

Verbindung **7** (265 mg, 1 mmol) in abs. THF (10 ml) wurde unter Argon mit einer Bu_4NF -Lösung (0,2 ml, 0,4 mmol; herge-

stellt aus getrocknetem Bu_4NF (11,86 g in 22,7 ml THF)) versetzt und nach 1 Std. Rühren über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:1) filtriert und eingedampft: **17** (257 mg, 97%). Eine Probe von **2** (2,10 g, 8 mmol) wurde entsprechend Exper. 2.1.1 und 2.2.1, jedoch ohne Reinigung, direkt umgesetzt: **17** (1,95 g, 92%). Farblose Kristalle, Destillation bei 30,6 - 31,6°, Sdp. 120 - 125°/5x10⁻³ Torr, moschusartiger Geruch. IR: 2930, 2860, 2240, 1730, 1460. ¹H-NMR: 4,34 - 4,04 (m, 2 H-C(15)); 2,76 - 2,54 (m, H-C(12)); 2,34 (t, J = 6,6, 2 H-C(2)); 2,04 - 0,70 (m, 22 H). ¹³C-NMR: 173,6 (s, C(1)); 122,0 (s, CN); 62,8 (t, C(15)); 34,2; 30,5; 29,2 (d, C(12)); 27,9; 27,7; 26,9; 26,5; 26,0; 25,95; 25,8; 25,6; 24,7. EI-MS: 265 (16, M⁺), 247 (17), 236 (21), 222 (35), 206 (25), 178 (20), 165 (21), 164 (21), 150 (15), 136 (24), 122 (25), 112 (41), 111 (26), 110 (22), 98 (100), 97 (44), 96 (40), 95 (33), 94 (23), 84 (49), 83 (40), 81 (57), 69 (37), 67 (33), 55 (76), 43 (38), 41 (89). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (265,40): C 72,42, H 10,25, N 5,28; gef.: C 72,37, H 10,11, N 5,05.

2.3.2. 12-Cyano-15-hexadecanolid (**6**)

2.3.2.1. Mit $\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$

In einer Lösung von $\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ (327 mg, 3,06 mmol) und abs. THF (24 ml) wurde unter Rühren bei 0° unter Argon eine Lösung von **5** (660 mg, 2,4 mmol) in THF (6 ml) getropft und danach 12 Std. bei 20° gerührt. Unter Kühlung (-70°) wurde AcOH/THF 1:1 (1,6 ml) zugegeben, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit CH_2Cl_2 versetzt, mit H_2O neutral

gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis): **6** (328 mg, 51%).

2.3.2.2. Mit Bu₄NF

Verbindung **5** (279 mg, 1 mmol) in abs. THF (10 ml) wurde unter Argon bei 20° unter Rühren mit einer Bu₄NF-Lösung [0,17 ml, 0,2 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu₄NF (6,22 g, in 20 ml THF)] versetzt und nach 1 Std. Rühren über Kieselgel (Hexan/Et₂O 1:1) filtriert und eingedampft: **6** (274 mg, 98%); farbloses Öl, Sdp. 130 - 135°/1x10⁻³ Torr, moschusartiger Geruch. IR (Film): 2935, 2865, 2242, 1732, 1460. ¹H-NMR: 5,10 - 4,86 (m, H-C(15)); 2,72 - 2,44 (2 m, H-C(12)); 2,31 (dt, J = 6,6, 2, 2 H-C(2)); 1,91 - 1,20 (m, 25 H), darin bei 1,26 (d, J = 6,2, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 27°): 173,4, 173,35 (2 s, CO); 122,2, 122,0 (2 s, CN); 70,5, 68,9 (2 d, C(15)); 34,9; 34,4; 33,9; 32,8; 30,7; 30,4; 30,3, 29,2 (2 d, C(12)); 27,8; 27,7; 27,6; 27,5; 27,2; 26,8; 26,7; 26,6; 26,5; 26,4; 26,3; 26,2; 26,1; 25,9; 25,8; 25,7; 25,6; 25,5; 25,2; 25,0; 24,9; 24,7; 24,6; 24,4; 24,35, 24,3; 24,25; 23,7; 23,5; 20,5, 20,1 (2 q, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50°): 173,3; 173,2; 122,0; 121,9; 70,5; 68,9; 34,8; 34,4; 34,0; 32,9; 30,9; 30,7; 30,4; 29,4; 27,9; 27,8; 27,7; 27,3; 27,0; 26,7; 26,6; 26,1; 25,9; 25,8; 25,6; 24,9; 24,7; 24,0; 23,9; 20,4; 20,0. ¹³C-NMR [(D₆)DMSO]: bei 27° 33, bei 50° 35, bei 100° 32 Signale. EI-MS: 279 (6, M⁺), 264 (11), 261 (13), 246 (2), 235 (7), 220 (37), 205 (7), 192 (6), 178 (11), 164 (13), 150 (18), 149 (21), 136 (16), 126 (13), 122 (14), 112 (18), 110 (17), 98 (91), 97 (34), 96 (21), 95

(85), 84 (51), 69 (39), 67 (31), 57 (52), 56 (29), 55 (100), 43 (72), 41 (96). Anal.ber. für $C_{17}H_{29}NO_2$ (279,42): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 72,80, H 10,30, N 5,15.

2.3.3. 12-Cyano-14-methyl-15-pentadecanolid (**19**)

Verbindung **10** (455 mg, 1,63 mmol) in abs. THF (16,3 ml) wurde unter Argon bei 20° unter Rühren mit einer Bu_4NF -Lösung [0,42 ml, 0,33 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu_4NF (4,025 g in 20 ml THF)] versetzt und nach 1 Std. Rühren über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:1) filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand destilliert: **19** (435 mg, 96%), ölige Kristalle, Schmp. 36°, Sdp. 125 - 130°/1x10⁻³ Torr, moschusartiger Geruch. IR: 3020, 2930, 2860, 2220, 1730, 1460. ¹H-NMR (Diastereoisomerengemisch ca. 1:1): 4,34 - 3,74 (m, 2 H-C(15)); 2,82 - 2,62 (m, H-C(12)); 2,44 - 2,28 (m, 2 H-C(2)); 2,24 - 1,97 (m, H-C(14)); 1,97 - 1,16 (m, 20 H); 1,033, 1,027 (2 d, J je 7, CH₃). Einstrahlung 2,1 → 4,34 - 3,74 (Veränderung), 1,033, 1,027 (2 s). ¹³C-NMR: 173,7, 173,6 (2 s, C(1)); 122,3, 122,0 (2 s, CN); 68,5, 67,4 (2 t, C(15)); 35,9; 34,8; 34,5; 33,8; 30,9; 30,8 (d, C(14)); 30,7; 30,5 (d, C(14)); 28,1 (d, C(12)); 27,8; 27,4 (d, C(12)); 27,2; 26,5; 26,1; 26,0; 25,9; 25,8; 25,7; 25,6; 25,5; 25,4; 24,9; 24,3; 23,6; 17,6, 15,9 (2 q, CH₃). EI-MS: 279 (7, M⁺), 261 (7), 249 (6), 236 (7), 220 (14), 178 (14), 165 (13), 164 (13), 150 (11), 136 (14), 126 (20), 122 (16), 112 (18), 111 (15), 110 (17), 108 (21), 98 (100), 97 (35), 96 (27), 95 (81), 84 (40), 83 (28), 81 (22), 69 (31), 67 (25), 55 (88), 54 (24), 43 (34),

42 (24), 41 (93). Anal. ber. für $C_{17}H_{29}NO_2$ (279,43): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 73,11, H 10,61, N 4,88.

2.3.4. 12-Cyano-13-methyl-15-pentadecanolid (20)

Verbindung **12** (310 mg, 1,11 mmol, Diastereoisomerengemisch, Verhältnis ca. 1:1) in abs. THF (11 ml) wurde unter Argon bei 20° unter Rühren mit einer Bu_4NF -Lösung (0,28 ml, 0,22 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu_4NF (6,2 g in 30 ml THF)) versetzt und nach 2 Std. Rühren über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:1) filtriert und eingedampft: **20** (306 mg, 99%); farbloses Öl. Sdp. 105-110°/1x10⁻³ Torr; Diastereoisomerengemisch ca. 1:1; zum gleichen Verhältnis der Diastereoisomeren führte eine Reaktion, bei der ein ca. 1:3-Diastereoisomerengemisch von **12** eingesetzt wurde. IR (Film): 2930, 2860, 2235, 1735, 1460. ¹H-NMR: 4,41 - 4,23, 4,20 - 4,03 (2 m, H-C(15)); 2,76 - 2,53 (2 m, H-C(12)); 2,43 - 2,25 (m, 2 H-C(2)); 2,12 - 1,84 (m, 2 H, 1 H-C(13)); 1,84 - 1,20 (m, 19 H); 1,12, 1,08 (2 d, J = 7, J = 6,6, CH₃). Einstrahlung bei 2,00 → 1,12, 1,08 (2 s). ¹³C-NMR: 173,6 (2 s, C(1)); 121,1, 120,7 (2 s, CN); 61,2, 61,0 (2 t, C(15)); 37,1 (d, C(13)); 34,4 (d, C(13) + t); 34,2; 33,8; 30,6; 30,1, 29,4 (2 d, C(12)); 28,8; 27,3; 27,1; 26,7; 26,2; 26,0; 25,95; 25,9; 25,8; 25,5; 25,45; 25,0; 24,7; 24,4; 24,3; 17,9, 15,5 (2 q, CH₃). EI-MS: 279 (7, M⁺), 264 (6), 261 (7), 236 (7), 220 (6), 192 (7), 165 (17), 164 (13), 151 (13), 150 (10), 136 (19), 127 (18), 126 (19), 124 (13), 123 (11), 122 (21), 112 (19), 111 (18), 110 (22), 109 (14), 108 (14), 98 (94), 97 (38), 96 (23), 95 (43), 84 (38), 83 (30), 81 (21), 69 (30), 67 (21), 57 (15), 56 (19),

55 (100), 43 (32), 41 (69). Anal. ber. für $C_{17}H_{29}NO_2$
(279,43): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef. C 72,88, H 10,35,
N 4,81.

2.3.5. 12-Cyano-13-methyl-15-hexadecanolid (**21a-21d**)

Das Gemisch **13a - d** (146 mg, 0,5 mmol) in abs. THF (5 ml) wurde unter Argon bei 20° unter Rühren mit einer Bu_4NF -Lösung (0,1 ml, 0,1 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu_4NF (7,94 g in 30,4 ml THF)) versetzt, nach 2 Std. Rühren über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 10:1) filtriert und eingedampft: **21a-21d** (138 mg, 95%); farbloses Öl, Sdp. 130-140°/1x10⁻³ Torr; Diastereoisomerengemisch (**21a/21b/21c/21d** ca. 1:1,3:2:2, ¹H- und ¹³C-NMR). IR (Film): 2930, 2860, 2235, 1730, 1460. ¹H-NMR: 5,18 - 4,95 (m, H-C(15)); 2,85 - 2,72 (m, 0,17 H-C(12)); 2,64 - 2,48 (m, 0,83 H-C(12)); 2,40 - 2,22 (m, 2 H-C(2)); 2,14 - 1,20 (m, 24 H); 1,20 - 1,00 (m, CH_3 -C(13)). ¹³C-NMR: 173,3, 173,2, 173,1 (3 s, C(1)); 121,5, 121,1, 120,9, 120,3 (4 s, CN); 68,8, 68,5, 68,0, 67,1 (4 d, C(15)); 42,8; 41,6; 39,1; 38,6; 37,0, 36,9 (2 d, C(13)); 34,7; 34,6; 34,0; 33,8 (d, C(13)); 33,6; 31,1, 30,5; 29,4 (3 d, C(12)); 29,2; 29,0 (d, C(12)); 28,8; 27,9; 27,5; 27,2; 27,1; 26,8; 26,7; 26,6; 26,4; 26,3; 26,2; 26,1; 26,0; 25,9; 25,8; 25,75; 25,7; 25,4; 25,3; 25,2; 24,9; 24,6; 24,5; 24,4; 23,9; 23,8; 21,1 (q, C(16)); 20,5, 19,5 (2 q, C(16)); 18,4, 18,3; 16,4; 14,5 (4 q, CH_3 -C(13)). EI-MS: 293 (5, M^{+}), 278 (10), 260 (11), 250 (14), 234 (16), 209 (7), 207 (8), 206 (6), 192 (6), 178 (6), 164 (12), 150 (10), 141 (13), 136 (14), 126 (15), 122 (19), 110 (22), 109 (67), 98 (79), 97 (35), 95 (33), 87 (19), 84 (33), 83 (37), 81 (34),

69 (100), 67 (28). Anal. ber. für $C_{18}H_{31}NO_2$ (293,46): C 73,67, H 10,65, N 4,77; gef.: C 74,03, H 10,74, N 4,57.

Das Gemisch **13a/13b** (146 mg, 0,5 mmol) wurde mit Bu_4NF (0,1 mmol) in THF (5 ml) in 2 Std. umgelagert und aufgearbeitet: **21a-21d** (141 mg, 96%, Diastereoisomerenverhältnis ca. 1:1,3:2:2; ^{13}C -NMR).

Das Gemisch **13c/13d** (349 mg, 1,2 mmol) wurde mit Bu_4NF (0,24 mmol) in THF (12 ml) in 2 Std. umgelagert und aufgearbeitet: **21a-21d** (323 mg, 93%, Diastereoisomerenverhältnis ca. 1:1,3:2:2; ^{13}C -NMR).

Durch Chromatographie (Hexan/ Et_2O , variierendes Verhältnis) des Gemisches **21a-21d** wurde **21a** (schneller wandernd) von **21b-21d** getrennt.

21a: 1H -NMR: 5,20 - 5,00 (m, H-C(15)); 2,86 - 2,72 (m, H-C(12)); 2,46 - 2,18 (m, 2 H-C(2)); 1,94 - 1,14 (m, 24 H), darin bei 1,25 (d, $J = 6,2$, 3 H-C(16)), bei 1,05 (d, $J = 6,2$, CH_3 -C(13)). ^{13}C -NMR: 173,3 (s, C(1)); 120,4 (s, CN); 67,1 (d, C(15)); 41,5; 33,8 (d, C(13)); 33,7, 30,5 (d, C(12)); 29,1; 26,7; 26,1; 25,9; 25,6; 25,3; 25,1; 24,7; 23,9; 20,6 (q, C(16)); 16,4 (q, CH_3 -C(13)).

2.4. Synthese der bicyclischen Verbindungen 3, 4, 14, 15,

18

2.4.1. 12-Hydroxy-15-oxobicyclo[9.3.1]pentadecan-1-carbonitril (4) und 3

Zu einer Lösung von 1 (4,14 g, 20 mmol) und Acrylaldehyd (1,29 g, 23 mmol) in THF (100 ml) wurde unter Rühren eine 40% wässrige Triton-B-Lösung (0,1 ml) getropft und nach 30 Min. AcOH (2 ml) zugefügt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, dem Rückstand Et_2O (30 ml) zugefügt und der ausgefallene Niederschlag aus AcOEt/MeOH kristallisiert: 4 (2,6 g, 49%). Die Et_2O -Mutterlauge wurde eingedampft und chromatographiert (Kieselgel, Hexan/ Et_2O 2:1): 3 (600 mg, 12%).

Daten von 4. IR(KBr): 3490, 3430s, 2950, 2920, 2900, 2870, 2690, 2250, 1725. $^1\text{H-NMR}$: 4,25 (s, H-C(12)); 3,09 - 2,99 (m, H-C(11)); 2,78 - 2,58 (m, 1 H); 2,38 - 1,02 (m, 21 H), darin bei 1,66 (s, OH, mit D_2O austauschbar). $^{13}\text{C-NMR}$ [D_6]DMSO: 205,4 (s, C=O); 120,1 (s, CN); 74,3 (d, C(12)); 54,0 (s, C(1)); 47,8 (d, C(11)); 32,7; 31,2; 27,9; 25,1; 24,9; 24,8; 22,0; 21,7; 21,6; 21,5; 21,1. EI-MS: 263 (2, $\text{M}^{+\cdot}$), 246 (3), 245 (9), 217 (18), 192 (10), 188 (12), 176 (10), 174 (15), 160 (12), 150 (12), 149 (11), 148 (16), 146 (12), 136 (22), 135 (19), 134 (24), 124 (18), 123 (16), 122 (27), 121 (17), 120 (14), 111 (14), 110 (28), 109 (26), 108 (26), 107 (16), 98 (53), 97 (38), 96 (32), 95 (41), 94 (28), 83 (34), 82 (33), 81 (49), 80 (32), 71 (40), 70 (20), 69 (35), 68 (28), 67 (55), 58 (30), 57 (31), 56 (21), 55

(100), 41 (81). Anal. ber. für $C_{16}H_{25}NO_2$ (263,38): C 72,97, H 9,56, N 5,32; gef.: C 73,13, H 9,26, N 5,39.

2.4.2 15-Oxabicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-1-carbonitril (3)

Wurde **1** (0,828 g, 4 mmol) mit Acrylaldehyd (0,252 g, 4,5 mmol) in abs. THF entsprechend Exper. 2.1.1, jedoch mit Bu_3P (0,2 ml) behandelt und nach 2 Std. mit MeI aufgearbeitet, so entstand nach Chromatographie (Kieselgel, Hexan/ Et_2O 2:1) und Kristallisation **3** (380 mg, 39%). Schmp. 93,5 - 94° und 104° (Hexan/ Et_2O 1:1). Mit diesen Kristallen wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt, vgl. Figur 1.

Durch 12tägiges Kochen einer Lösung von **4** in abs. THF mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (1 Äquiv.) bildete sich ebenfalls **3**. IR: 2910 br., 2850, 2240, 1685s, 1680, 1638. 1H -NMR: 6,50 - 6,48 (m, 1 H); 2,97 - 2,82 (m, 2 H); 2,69 - 2,06 (m, 6 H); 1,83 - 0,98 (m, 14 H). ^{13}C -NMR: 193,1 (s, C=O); 143,3 (d, C(12)); 136,0 (s, C(11)); 119,6 (s, CN); 49,9 (s, C(1)); 33,1; 30,8; 30,7; 26,0; 25,5; 23,2; 22,7; 22,1; 21,8; 21,7; 20,4. EI-MS: 245 (16, M^{+}), 188 (5), 174 (7), 161 (6), 160 (7), 138 (20), 137 (11), 125 (10), 124 (100), 123 (22), 110 (80), 109 (31), 96 (17), 95 (35), 91 (12), 82 (14), 81 (41), 80 (16), 79 (19), 77 (12), 68 (22), 67 (40), 55 (27), 54 (37), 53 (53), 41 (53).

2.4.3. 14-Methyl-15-oxobicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-1-carbonitril (**14/18**)

Unter Argon wurde zu einer Lösung von **1** (1,035 g, 5 mmol) und (E)-2-Butenal (420 mg, 6 mmol) in abs. Benzol (7,5 ml) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (760 mg, 5 mmol) gegeben und 40 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde das Gemisch in 0,5% wässrige HCl gegeben, wie üblich aufgearbeitet und chromatographiert (Benzol/Et₂O, variierendes Verhältnis): **14/18** (790 mg, 61%); farblose Kristalle. Diastereoisomerenverhältnis **14/18** ca. 5:3. IR(KBr): 2920, 2865, 2850, 2240, 1678, 1640, 1470. ¹H-NMR: 6,57 - 6,48 (m, 0,4 H-C(12), **18**); 6,44 - 6,34 (m, 0,6 H-C(12), **14**); 3,00 - 2,74 (m, 1,7 H); 2,70 - 2,10 (m, 3 H), darin bei 2,55 (H-C(14)); 1,90 - 0,93 (m, 19,3 H), darin bei 1,27 (d, J = 6,8, CH₃, **18**); 1,25 (d, J = 7,2, CH₃, **14**). Einstrahlung bei 2,55 + 1,27, 1,25 (2 s). ¹³C-NMR: 194,2 (s, C=O, **18**); 193,2; 143,3 (d, C(12), **18**); 140,9 (d, C(12)); 136,0 (s, C(11), **18**); 135,8 (s, C(11)); 118,9 (s, CN); 56,7 (s, C(1)); 55,5 (s, C(1), **18**); 38,1 (d, C(14)); 36,6 (d, C(14), **18**); 32,4; 30,9; 30,8; 30,7; 29,6; 26,1; 26,0; 25,8; 25,6; 24,7; 23,3; 23,1; 22,8; 22,7; 21,9; 21,8; 21,75; 20,8; 20,2; 17,6 (q, CH₃); 16,6 (q, CH₃, **18**). EI-MS: 259 (45, M⁺), 216 (5), 174 (5), 160 (6), 138 (20), 137 (11), 124 (100), 110 (62), 109 (26), 95 (34), 81 (44), 79 (22), 67 (36), 55 (36), 53 (45), 41 (60). Anal. ber. für C₁₇H₂₅NO (259,40): C 78,72, H 9,71, N 5,40; gef.: C 78,42, H 9,39, N 5,66.

2.5. Entfernung der Cyano-Gruppe. Synthese von 15-Pentadecanolid (Exaltolid®, 28)

2.5.1. 12-Aminomethyl-15-pentadecanolid (22)

Bei 20° wurde Verbindung **17** (2,12 g, 8 mmol) in EtOH (80 ml, 99,5%) 24 Std. in einer Parr-Apparatur (3 atm H₂, 240 mg PtO₂, 4 ml CHCl₃) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde in 0,5% wässrige Na₂CO₃-Lösung gegeben, mit CHCl₃ extrahiert, der Extrakt mit H₂O gewaschen, getrocknet und abgedampft. Chromatographie (Kieselgel, CHCl₃/MeOH/konz. NH₄OH 95:5:0,5) des Rückstandes ergab **22** (1,89 g, 91%), als hellgelbes, schwer kristallisierendes, hygroskopisches Öl, Schmp. 65,8-68,0° (aus Öl). IR(Film): 3480, 3400, 2935, 2855, 1735, 1732, 1460. ¹H-NMR: 4,26 - 4,00 (m, 2 H-C(15)); 2,77 - 2,46 (m, CH₂NH₂); 2,43 - 2,27 (m, 2 H-C(2)); 1,80 - 1,00 (m, 25 H), darin NH₂ (mit D₂O austauschbar). ¹³C-NMR: 173,9 (s, C(1)); 64,1 (t, C(15)); 45,7 (t, CH₂NH₂); 39,9 (d, C(12)); 34,5; 30,1; 27,4; 27,2; 27,0; 26,7; 26,5; 26,4; 25,8; 25,6; 24,7; 23,9. EI-MS: 269 (3, M⁺), 252 (14), 210 (29), 184 (9), 168 (9), 126 (11), 124 (14), 112 (18), 111 (15), 110 (22), 109 (16), 98 (23), 97 (30), 96 (40), 95 (44), 85 (16), 84 (49), 83 (46), 82 (71), 81 (43), 71 (22), 70 (26), 69 (61), 68 (53), 67 (54), 58 (21), 57 (26), 56 (55), 55 (100), 54 (27), 44 (59), 43 (39), 42 (24), 41 (99).

2.5.2. 12-(N,N-Dimethylaminomethyl)-15-pentadecanolid (23)

Zu einer Lösung von **22** (269 mg, 1 mmol) in 1 N $\text{NaH}_2\text{PO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (5 ml) und Dioxan (5 ml) wurde 37% wässrige CH_2O -Lösung (810 mg) gegeben und 40 Min. bei 60° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 25° abgekühlt, in 1% wässrige Na_2CO_3 -Lösung gegeben, 4mal mit CHCl_3 extrahiert, der Extrakt mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft: **23** (297 mg, 100%) als hellgelbes, hygroskopisches Öl, Schmp. des Hydrochlorids 163,8 - 166,2° (aus $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$). IR: 2930, 2860, 2820, 2770, 1722, 1460. ^1H -NMR: 4,26 - 4,02 (m, 2 H-C(15)); 2,40 - 2,30 (m, 2 H-C(2)); 2,19 (s, 2 CH_3); 2,16 - 2,04 (m, CH_2N); 1,80 - 1,08 (m, 23 H). ^{13}C -NMR: 173,9 (s, C(1)); 64,9, 64,4 (2 t, C(15) bzw. CH_2N); 46,0 (q, 2 CH_3); 34,67 (d, C(12)); 34,63; 30,8; 27,7; 27,3; 27,2; 26,9; 26,6; 26,3; 25,7; 25,6; 24,7; 23,9. EI-MS: 297 (0,5, M^+), 58 (100).

2.5.3. 12-(N,N-Dimethylaminomethyl)-15-pentadecanolid-N-oxid (**24**) und 12-Methyliden-15-pentadecanolid (**25**)

Zu einer Lösung von **23** (297 mg, 1 mmol) in CHCl_3 (10 ml) wurde bei 0° unter Argon innerhalb von 10 Min. eine Lösung von m-Chlorperbenzoesäure (246 mg, 1,2 mmol, 85% Reinheit) in CHCl_3 (10 ml) getropft und 30 Min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch basisches Al_2O_3 (6,26 g, Aktivität I nach Woelm, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4:1) filtriert und das Filtrat eingedampft: **24** (311 mg, 91%, farblose, bereits nach Verbindung **25** riechende Kristalle, Schmp. 79 - 83° (Zers.)). Das

so hergestellte Präparat wurde bei $150^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr destilliert und das Destillat chromatographiert (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis): **25** (207 mg, 82%, farbloses Öl, Sdp. $100-105^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr, moschusartiger Geruch).

Daten von **24**: IR: 2930, 2860, 1725, 1460, 1260. ¹H-NMR: 4,26 - 4,04 (m, 2 H-C(15)); 3,30 - 3,06 (m, 8 H, CH₂N⁺, darin bei 3,22, 3,19 (2 s, (CH₃)₂N⁺)); 2,33 (t, J = 6,8, 2 H-C(2)); 2,26 - 2,10 (m, 1 H); 1,90 - 1,16 (m, 22 H). ¹³C-NMR: 173,7 (s, C(1)); 75,8 (t, CH₂-N⁺); 63,8 (t, C(15)); 59,7, 58,5 (2 s, (CH₃)₂N⁺); 34,4; 32,9; 32,6 (d, C(12)); 29,3; 27,2; 27,0, 26,6; 26,4; 26,2; 25,5; 25,4; 24,5; 23,5. CI-MS: 314 (14, [M+1]⁺), 299 (19), 298 (100).

Daten von **25**: IR(Film): 3070, 2925, 2855, 1737, 1643, 888. ¹H-NMR: 4,73 (d mit Feinstruktur, J = 9, =CH₂); 4,16 (t, J = 5,6, 2 H-C(15)); 2,34 (t, J = 6,6, 2 H-C(2)); 2,20 - 1,98 (m, 4 H); 1,88 - 1,52 (m, 4 H); 1,52 - 1,16 (m, 14 H). ¹³C-NMR: 173,8 (s, C(1)); 149,0 (s, C(12)); 109,6 (t, =CH₂); 63,8 (t, C(15)); 36,2; 34,5; 31,7; 27,6; 27,3 (2 C); 26,8; 26,7; 26,4; 26,3; 26,1; 24,9. EI-MS: 252 (12, M⁺), 237 (1), 224 (3), 209 (3), 110 (7), 109 (11), 96 (12), 95 (45), 83 (13), 82 (85), 81 (24), 69 (11), 68 (13), 67 (66), 55 (26), 43 (22), 42 (13), 41 (100). Anal. ber. für C₁₆H₂₈O₂ (252,40): C 76,14, H 11,18; gef.: C 75,86, H 11,47.

2.5.4 12-Oxo-15-pentadecanolid (27)

Durch eine Lösung von **25** (1,51 g, 6 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2:1) wurde bei -78° O_3 geleitet, bis eine beständige hellblaue Farbe auftrat. Nach Entgasen mit N_2 wurde bei 0° $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (12 ml) zugegeben und 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ges. NaCl -Lösung gegeben, mit CH_2Cl_2 extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft: **27** (1,52 g, 100%), in farblosen Kristallen erstarrtes Öl, farblose Kristalle, Schmp. $29,6-30,8^\circ$, Destillation bei $140 - 145^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr, schwacher, moschusartiger Geruch.

IR(Film): 2925, 2860, 1730, 1710, 1270, 1235, 1185. $^1\text{H-NMR}$: 4,14 (t, $J = 5,6$, 2 H-C(15)); 2,59 (t, $J = 7$, 2 H-C(2)); 2,40, 2,33 (2 t, J je 6,8, 2 H-C(11) bzw. 2 H-C(13)); 2,02 - 1,84 (m, 2 H); 1,76 - 1,52 (m, 4 H); 1,46 - 1,14 (m, 12 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 210,8 (s, C(12)); 173,6 (s, C(1)); 63,0 (t, C(15)); 41,9, 38,6, 34,0 (3 t, C(2), C(11), C(13)); 27,5; 26,8, 26,6 (2 C); 26,3; 26,2; 24,6; 23,6; 22,6. EI-MS: 254 (12, M^+), 236 (7), 226 (6), 208 (18), 153 (14), 135 (13), 125 (16), 113 (19), 112 (28), 111 (25), 100 (11), 98 (46), 97 (49), 85 (37), 84 (100), 83 (18), 69 (23), 55 (40), 43 (17), 42 (19), 41 (48). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (254,37): C 70,83, H 10,20; gef.: C 70,58, H 10,40.

2.5.5. 15-Pentadecanolid (Exaltolid®, 28)

Unter Argon wurde zu einer Lösung von **27** (254 mg, 1 mmol) in MeOH (2 ml) TsNHNH_2 (205 mg, 1,1 mmol) gegeben und 40 Min. unter Rückfluss gekocht, danach eingedampft und der Rückstand 3 Std. bei 5×10^{-5} Torr getrocknet. Das so herge-

stellte Tosylhydrazon von **27** wurde in CHCl_3 (11,3 ml) gelöst, mit $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{CuBH}_4$ (727 mg, 1,2 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht, dann das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand 6mal mit Hexan unter Kochen extrahiert, die vereinigten Hexan-Extrakte abgedampft und der Rückstand 4mal mit Et_2O extrahiert. Die Et_2O -Extrakte wurden abgedampft, der Rückstand bei $130^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr destilliert und das Destillat chromatographiert (Kieselgel, Hexan/ Et_2O , variierendes Verhältnis): **28** (197 mg, 82%), ölige Kristalle, Schmp. $32,7\text{--}34,8^\circ$, Destillation bei $100\text{--}105^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr. Die IR-, ^1H -, ^{13}C -NMR- und Massen-Spektren des so hergestellten Präparates stimmen mit denen von 15-Pentadecanolid (Firma Sigma) überein. Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (240,39): C 74,95, H 11,77; gef.: C 75,23, H 11,50.

2.5.6. 12-Methyl-15-pentadecanolid (**26**)

Bei 20° wurde Verbindung **25** (252 mg, 1 mmol) in EtOH (100 ml, 99,5%) 3 Std. in einer Parr-Apparatur (3 atm. H_2 , 10% Pd/C (200 mg)) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde durch Hyflo-Supercel filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand destilliert: **26** (242 mg, 95%), farbloses Öl, destilliert bei $100 - 105^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr, moschusartiger Geruch. IR: 2930, 2860, 1725, 1460. ^1H -NMR: 4,30 - 3,98 (m, 2 H-C(15)); 2,48 - 2,22 (m, 2 H-C(2)); 1,94 - 0,80 (m, 26 H), darin bei 0,87 (d, $J = 6,6$, CH_3). ^{13}C -NMR: 174,0 (s, C(1)); 64,1 (t, C(15)); 35,4; 34,5; 31,5; 30,8 (d, C(12)); 27,6; 27,1; 26,6; 26,4 (2 C); 25,9 (2 C); 24,9; 24,2; 20,1. EI-MS: 254 (13, M^+), 236 (6), 226 (15), 211 (17), 193 (13),

153 (11), 123 (12), 111 (22), 110 (21), 109 (15), 98 (22), 97 (41), 96 (22), 95 (29), 85 (28), 84 (78), 83 (47), 82 (32), 81 (29), 71 (23), 70 (46), 69 (84), 68 (18), 67 (24), 57 (44), 56 (58), 55 (100), 43 (52), 42 (22), 41 (93).

Anal. ber. für $C_{16}H_{30}O_2$ (254,41): C 75,74, H 11,89; gef.: C 75,28, H 11,71.

2.6. Synthese von **25** durch Fragmentierungsreaktion

2.6.1. 2-Aminomethyl-2-(3'-hydroxypropyl)cyclodecanon (**29**)

Bei 20° wurde Verbindung **7** (2,12 g, 8 mmol) in EtOH (80 ml, 99,5%) 24 Std. in einer Parr-Apparatur (3 atm H_2 , 240 mg PtO_2 , 2,4 ml konz. wässrige HCl) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand in 0,5% wässriger Na_2CO_3 -Lösung aufgenommen, mit $CHCl_3$ extrahiert, mit H_2O gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand kristallisiert (Hexan/EtOH): **25** (1,73 g, 80%), farblose Kristalle, Schmp. 103,7 - 104,6°. IR(KBr): 3350, 3300, 3170, 2920, 2860, 1695, 1595, 1470, 1135, 1080, 995. 1H -NMR: 3,65 (t, $J = 6$, 2 H-C(3')); 3,07 (d, $J = 13,2$, 1 H, (CH_2NH_2)); 2,84 - 2,61 (m, 3 H, 2 H-C(12), darin bei 2,74 (d, $J = 13,2$, 1 H, CH_2NH_2); 2,56 - 2,34 (m, 1 H); 2,14 - 0,76 (m, 25 H), darin bei 1,77 (s, NH_2) und OH-Gruppe (mit D_2O austauschbar). ^{13}C -NMR: 214,8 (s, C=O); 62,8 (t, C(3')); 56,0 (s, C(2)); 42,6 (t, CH_2NH_2); 33,2; 32,8; 27,0; 26,9; 26,6; 26,4; 23,7; 22,9; 22,3; 22,2; 21,5; 20,2. EI-MS: 269 (1, M^{+}), 252 (1), 241 (3), 240 (13), 123 (5), 116 (16), 98 (15), 84 (21), 70

(14), 69 (22), 68 (11), 67 (31), 57 (3), 56 (42), 55 (97), 54 (14), 53 (14), 43 (58), 42 (20), 41 (100). Anal. ber. für $C_{16}H_{31}NO_2$ (269,43): C 71,33, H 11,60, N 5,20; gef.: C 71,19, H 11,84, N 4,99.

2.6.2. [1-(3'-Hydroxypropyl)-2-oxocyclododecyl]methyltrimethylammonium-iodid (30)

Unter Argon wurden bei 20° zu einer Lösung von **29** (2 g, 7,43 mmol) in MeOH (150 ml) nacheinander $KHCO_3$ (14,86 g, 148,6 mmol) und MeI (30 ml, 481,7 mmol) gegeben und 4 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand 2mal mit $CHCl_3$ extrahiert, die vereinigten Chloroformextrakte eingedampft, wobei der Rückstand beim Trocknen kristallisierte: **30** (3,16, g, 97%), farblose, hygroscopische Kristalle, Schmp. ab 95° (Zers.). IR(KBr): 3390, 3000, 2930, 2860, 1703, 1697, 1480, 1470, 1055. 1H -NMR: 4,08 - 3,20 (m, 13 H), darin bei 3,44 (s, 9 H, $N^+(CH_3)_3$); 3,14, 2,88 (m, 1 H); 2,68 - 2,41 (m, 1 H); 2,41 - 0,80 (m, 23 H), darin bei 1,94 (s, OH, mit D_2O austauschbar). ^{13}C -NMR (50°): 212,2 (s, C=O); 67,3 (t, CH_2N^+); 61,1 (t, C(3')); 56,8 (q, 3 CH_3); 56,0 (s, C(2)); 35,14; 35,1; 27,8; 26,7 (2 C); 26,3; 23,4; 22,7; 22,5; 22,3; 21,4; 19,5. CI-MS: 298 (100, $[M+1-CH_3I]^+$) [34].

2.6.3. 12-Methyliden-15-pentadecanolid (25)

Unter Argon wurden zu einer Lösung von **30** (220 mg, 0,5 mmol) in DMF (5 ml) frisch aktivierte Molekularsieve (4 Å) (Erhitzen auf 340° (5 Min.)), danach Abkühlen im Argon-

Strom) gegeben und bei 20° 1 Std. gerührt. Danach wurde NaH (24 mg, 1 mmol, d.h. 50 mg NaH 55% in Paraffin, 2mal mit Hexan gewaschen) in DMF (3 ml) zugefügt. Der Reaktionsverlauf wurde mit internem Standard (15-Pentadecanolid) durch GC verfolgt. Nach 1,5 Std. bei 20° wurde mit 0,5% wässriger HCl neutralisiert und entsprechend Exper. 2.2.1 aufgearbeitet. In der wässrigen Phase wurde nicht umgesetztes 30 durch DC nachgewiesen: 25 (64%).

3. Untersuchungen an Derivaten von 2-Oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (32)

3.1. Synthese von (±)-Dihydrorecifeiolid (31)

3.1.1. 2-Oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (32)

Verbindung 32 wurde nach [23] hergestellt. Ausbeute 90,5%, Reinheit 97,7% (GC). Es erwies sich aufgrund von IR- und ¹H-NMR [35] als Keto/Enol-Gemisch (ca. 1:2 in CDCl₃). ¹³C-NMR: Keto-Form: 211,8 (s, C(3)); 172,8 (s, C(1)); 61,0 (t, C(1')); 57,2 (d, C(2)); 14,0 (q, C(2')); Enol-Form: 176,0 (s, C(1)); 170,0 (s, C(3)); 99,2 (s, C(2)); 60,0 (t, C(1')); 14,2 (q, C(2')); ferner: 41,5; 32,2; 29,9; 28,8; 28,6; 27,0; 26,5; 26,0; 25,6; 25,3; 24,6; 23,8.

3.1.2. 1-(2'-Formylethyl)-2-oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (33)

Unter Rühren wurden zu einer Lösung in Ar-Atmosphäre von 32 (10,16 g, 51,3 mmol) und Acrylaldehyd (3,36 g, 60 mmol) in

abs. THF (70 ml) während 30 Min. bei 20° 0,38 ml (0,152 mmol) Bu₃P-Lösung (hergestellt aus THF (10 ml) und Bu₃P (1 ml)) getropft. Nach 1 Std. wurde MeI (684 mg, 4,8 mmol) zugegeben und weitere 5 Min. gerührt, das Lösungsmittel eingedampft, der Rückstand in Et₂O aufgenommen, mit H₂O gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand destilliert: **33** (11,28 g, 87%), farbloses Öl, Sdp. 140 - 150°/5x10⁻³ Torr. IR(Film): 2935, 2860, 2730, 1745, 1727, 1710. ¹H-NMR: 9,76 (t, J = 1,2, CHO); 4,30 - 4,07 (m, 2 H, COOCH₂CH₃); 2,88 - 2,66 (m, 1 H); 2,66 - 2,24 (m, 5 H); 2,10 - 0,84 (m, 13 H), darin bei 1,25 (t, J = 7,2, CH₃). ¹³C-NMR: 212,0 (s, C=O); 201,1, 201,0 (2 s, CHO); 171,5 (s, COOEt); 61,3 (d, COOCH₂CH₃); 61,0 (s, C(1)); 39,5; 38,9; 29,7; 29,0; 25,4; 24,1; 23,7; 23,1; 13,9 (q, CH₃). EI-MS: 254 (19, M⁺), 211 (32), 208 (15), 198 (22); 180 (31), 170 (13), 165 (45), 164 (20), 157 (13), 152 (43), 151 (15), 137 (39), 136 (13), 128 (12), 124 (25), 123 (13), 119 (16), 112 (14), 111 (64), 110 (21), 109 (72), 101 (14), 99 (20), 98 (55), 97 (25), 96 (25), 95 (38), 93 (15), 91 (14), 88 (24), 85 (17), 84 (18), 83 (51), 82 (16), 81 (41), 80 (14), 79 (23), 70 (14), 69 (42), 68 (17), 67 (63), 57 (17), 55 (97), 54 (16), 53 (28), 43 (32), 42 (25), 41 (100).

3.1.3. 1-(3'-Hydroxybutyl)-2-oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (**34**)

Eine Lösung von **33** (1,016 g, 4 mmol) in abs. THF (20 ml) in Argon-Atmosphäre wurde unter Rühren bei -30° tropfenweise zu einer Lösung von (CH₃)₂Ti[OCH(CH₃)₂]₂ [6 mmol, herge-

stellt durch Zugabe von TiCl_4 (0,33 ml, 3 mmol) zu $\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_4$ (0,88 ml, 3 mmol) in abs. THF (20 ml) bei 0°] gegeben. Nach 20 Min. Rühren bei 20° wurden bei -70° MeLi (ca. 1,6 M Lösung in Et_2O ; 3,5 ml, 13 mmol) zugeotropft) gegeben und innerhalb von 30 Min. die Temperatur auf -10° gesteigert. Nach weiteren 30 Min. wurde die Lösung in eisgekühlte 1% wässrige HCl gegeben. Nach 5 Min. wurde mit Et_2O extrahiert, die organische Phase mit H_2O neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert: **34** (1,04 g, 96%), farbloses Öl, Sdp. $140-150^\circ/5 \times 10^{-5}$ Torr. IR(Film): 3520, 3430, 2935, 2880, 2865, 1740, 1725, 1710. ^1H -NMR: 4,171, 4,167, 4,163 (3 q, $J = 7,2$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 3,79 (sext., $J = 6,2$, $\text{H-C}(3')$); 2,85 - 0,84 (m, 23 H), darin bei 1,95 (s, OH, mit D_2O austauschbar); 1,24 (t, $J = 7,2$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1,20 (d, $J = 6,2$, 3 $\text{H-C}(4')$). ^{13}C -NMR: 212,5, 212,4 (2 s, C=O); 171,8 (s, COOEt); 68,0, 67,9 (2 d, $\text{C}(3')$); 62,0 (s, $\text{C}(1)$); 61,1 (t, CH_3CH_2); 38,7; 34,13; 31,1; 29,0; 27,2; 25,5; 24,3; 23,3 (q, $\text{C}(4')$); 23,2; 23,1; 14,2, 14,0 (2 q, CH_3CH_2). EI-MS: 270 (2, M^+), 252 (2), 237 (2), 225 (9), 224 (10), 179 (11), 178 (8), 156 (13), 155 (100), 152 (13), 127 (56), 114 (35), 111 (16), 109 (53), 97 (14), 95 (28), 93 (13), 81 (48), 79 (18), 69 (24), 68 (16), 67 (40), 57 (12), 55 (58), 53 (17), 45 (36), 43 (45), 42 (12), 41 (61). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (270,37): C 66,64, H 9,69; gef.: C 66,55, H 9,83.

3.1.4. 2-(3'-Hydroxybutyl)cyclooctanon (**37**) und 10-Methyl-9-oxabicyclo[6.4.0]dodecan-1(8)-en (**38**)

Unter Argon wurde **34** (1,08 g, 4 mmol) in abs. THF (40 ml) mit einer Bu_4NF -Lösung (1,253 g, 4,8 mmol, hergestellt nach [15]) versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gerührt. Danach wurde über Kieselgel (Et_2O) filtriert und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel, Hexan/ Et_2O , variierendes Verhältnis) des Rückstandes ergab **37** (640 mg, 81%). Hellgelbes Öl, das bei der Destillation (125-135°/12 Torr) in **38** überging (aus 4,32 g **34** bildeten sich 2,56 g **38** (89%)).

Daten von **37**. IR(Film): 3610, 3465, 2940, 2865, 1695. ^1H -NMR: 3,86 - 3,64 (m, H-C(3')); 2,67 - 2,48 (m, H-C(2)); 2,48 - 2,22 (m, 2 H-C(8)); 2,14 - 1,11 (m, 18 H), darin OH, mit D_2O austauschbar und bei 1,17, 1,16 (2 d, J je 6,2, CH_3). ^{13}C -NMR: 220,2, 219,9 (2 s, C(1)); 67,8, 67,7 (2 d, C(3')); 50,63, 50,58 (2 d, C(2)); 42,1; 41,9; 37,1; 36,9; 33,0; 32,8; 28,7; 28,4; 27,4; 27,3; 25,8; 25,7; 25,6; 25,5; 24,8; 23,5, 23,4 (2 q, CH_3). EI-MS: 198 (2, M^+), 183 (2), 180 (18), 151 (20), 137 (14), 127 (18), 126 (12), 125 (12), 123 (22), 112 (11), 111 (13), 110 (16), 109 (35), 98 (55), 97 (29), 96 (22), 95 (36), 93 (10), 84 (29), 83 (34), 82 (28), 81 (52), 79 (17), 73 (13), 71 (29), 70 (15), 69 (41), 68 (36), 67 (64), 58 (20), 57 (19), 56 (16), 55 (100), 54 (28), 53 (15), 45 (59), 43 (38), 42 (21), 41 (95). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (198,31): C 72,68, H 11,18; gef.: C 72,56, H 11,17.

Daten von **38**. Farbloses Öl, Sdp. 125 - 135°/12 Torr.

IR(Film): 2930, 2860, 1687, 1468, 1450, 1175, 1138. $^1\text{H-NMR}$: 3,94 - 3,74 (m, H-C(10)); 2,23 - 1,72 (3 m, 2 H-C(2), 2 H-C(7), 2 H-C(12)); 1,72 - 1,31 (m, 13 H), darin bei 1,25 (d, $J = 6,2$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 148,8 (s, C(8)); 104,9 (s, C(1)); 70,9 (d, C(10)); 30,7; 30,3; 30,1; 30,0; 29,2; 29,1; 26,8; 26,6; 26,5; 24,7; 21,1 (q, CH_3). EI-MS: 180 (24, $\text{M}^{+\bullet}$), 152 (15), 151 (30), 138 (15), 137 (49), 125 (35), 112 (17), 109 (14), 97 (10), 95 (20), 81 (15), 79 (10), 69 (11), 67 (31), 55 (66), 54 (25), 53 (36), 43 (82), 42 (12), 41 (100), 40 (20). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180,29): C 79,94, H 11,18; gef.: C 79,80, H 11,15.

3.1.5. 8-Oxo-11-dodecanolid (**39**)

3.1.5.1. Oxidation ohne Kaliumfluorid

Zu einer Suspension von m-Chlorperbenzoesäure (1,28 g, 6,3 mmol, 85% Reinheit, vgl. [25]) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde bei 20° und Rühren in Ar-Atmosphäre eine Lösung von **38** (540 mg, 3 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) getropft. Nach 5 Min. wurde Pentan (60 ml) zugegeben, das Gemisch filtriert, das Filtrat mit 7% NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand destilliert: **39** (485 mg, 76%), farbloses Öl, Sdp. 80-85°/5x10⁻⁵ Torr. Kristallisation aus Pentan ergab **39** (356 mg, 56%), Schmp. 34,0 - 35,2°. IR: 2940, 2880, 1723, 1463, 1450, 1370, 1260, 1150, 1130. $^1\text{H-NMR}$: 4,96 - 4,76 (m, 1 H-C(11)); 2,74 - 1,88 (m, 8 H); 1,88 - 0,80 (m, 11 H), darin bei 1,25 (d, $J = 6,2$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 209,9 (s, C(8)); 173,6 (s, C(1)); 71,4 (d,

C(11)); 40,6; 39,2; 34,2; 28,6; 25,3; 25,2; 23,2; 21,7; 20,3 (q, CH₃). EI-MS: 212 (1, M⁺), 194 (5), 138 (5), 127 (8), 112 (8), 111 (16), 101 (14), 98 (32), 97 (11), 85 (9), 84 (18), 83 (40), 70 (12), 69 (33), 68 (31), 67 (11), 57 (14), 56 (34), 55 (87), 53 (11), 43 (44), 42 (21), 41 (100). Anal. ber. für C₁₂H₂₀O₃ (212,29): C 67,89, H 9,49; gef.: C 67,73, H 9,46.

3.1.5.2. Oxidation mit Kaliumfluorid

Zu einer Lösung von m-Chlorperbenzoesäure (2,347 g, 11,57 mmol, 85% Reinheit) in CH₂Cl₂ (68 ml) wurde KF (787 mg, 13,57 mmol; 1 Std. bei 100°/1x10⁻³ Torr aktiviert [26]) gegeben und 15 Min. gerührt. Danach wurde eine Lösung von **38** (814 mg, 4,52 mmol) in CH₂Cl₂ (4,5 ml) zugetropft. Nach 1 Std. wurde das Gemisch filtriert, der Niederschlag mit CH₂Cl₂ gewaschen, die vereinigten Filtrate mit KF (787 mg, 13,57 mmol) 30 Min. gerührt, filtriert, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand destilliert: **39** (789 mg, 82%). Die Daten stimmen mit denjenigen eines früher hergestellten Präparates überein [4].

3.1.6. (±)-Dihydrorecifeiolid (= 11-Dodecanolid; **31**)

Zu einer Lösung von **39** (212 mg, 1 mmol) in MeOH (2 ml) wurde TsNHNH₂ (205 mg, 1,1 mmol) gegeben und 40 Min. unter Rückfluss gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand 3 Std. bei 5x10⁻⁵ Torr von MeOH befreit. Das Tosylhydrazon von **39** wurde in CHCl₃ (11,3 ml) gelöst, mit [(C₆H₅)₃P]₂CuBH₄ (724 mg, 1,2 mmol) versetzt, 4

Std. unter Rückfluss gekocht, CHCl_3 eingedampft und der Rückstand 6mal mit je 6 ml Hexan ausgekocht. Die vereinigten Hexan-Extrakte wurden eingedampft, der Rückstand 2mal mit je 6 ml Pentan und 2mal mit je 4 ml Et_2O extrahiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand destilliert: **31** (160 mg, 81%). Farbloses Öl, Sdp. $65-70^\circ/1 \times 10^{-3}$ Torr. IR(Film): 2940, 2875, 1735, 1470, 1255, 1100. $^1\text{H-NMR}$: 5,20 - 5,03 (m, 1 H-C(11)); 2,55 - 2,38 (m, 1 H-C(2)); 2,32 - 2,14 (m, 1 H-C(2)); 1,90 - 1,20 (m, 19 H), darin bei 1,22 (d, $J = 6,2$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,8 (s, C(1)); 69,9 (d, C(11)); 35,1; 32,5; 25,7; 24,83; 24,80; 24,0; 23,7; 23,5; 20,7; 19,5 (q, CH_3). EI-MS: 198 (1, $\text{M}^{+\cdot}$), 180,7, 154 (10), 151 (7), 138 (11), 137 (7), 136 (8), 125 (13), 123 (7), 114 (8), 112 (25), 111 (46), 110 (14), 109 (7), 99 (9), 98 (78), 97 (46), 96 (35), 95 (21), 94 (12), 85 (13), 84 (55), 83 (50), 82 (24), 81 (32), 79 (9), 73 (14), 71 (26), 70 (37), 69 (71), 68 (31), 67 (33), 60 (9), 59 (9), 58 (23), 57 (31), 56 (56), 55 (100), 54 (24), 53 (10), 45 (21), 43 (63), 42 (50), 41 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (198,30): C 72,68, H 11,18; gef.: C 72,75, H 10,99. Dieses Präparat stimmt in allen Eigenschaften mit dem früher hergestellten ($\pm$)-Dihydrorecifeiolid überein [4].

3.2. De-ethoxycarbonylierung von **34** zu **37**

3.2.1. Mit $\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$

Zu einer Lösung von $\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ (321 mg, 3 mmol) in THF (10 ml) wurde unter Rühren **34** (540 mg, 2 mmol) in THF (4 ml) bei -70° in Ar-Atmosphäre getropft, auf 20° erwärmt und

8 Std. gerührt. Die Lösung wurde in 0,5% wässrige HCl gegeben, mit Et₂O extrahiert, die organische Phase mit H₂O neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis): **37** (169 mg, 43%).

3.2.2. Mit Bu₄NF

Unter Argon wurde **34** (2,01 g, 7,44 mmol) in abs. THF (74,4 ml) mit einer Bu₄NF-Lösung (18,8 ml, 14,9 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu₄NF (6,2 g in 30 ml THF)) versetzt und 2 Std. bei 20° gerührt. Danach wurde die Lösung in 0,1% wässrige HCl gegeben, mit Et₂O extrahiert, die organische Phase 6mal mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. H₂O und EtOH wurden durch Trocknung (3 Std., 5×10^{-5} Torr) entfernt: 1,39 g Gemisch aus **40a/40b** (Hauptprodukt) sowie **41** und **37** als Nebenprodukte. Eine Lösung von 680 mg (ca. 3 mmol) dieses Gemisches in THF (30 ml) wurde mit einer Bu₄NF-Lösung (3,3 ml, 3,3 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu₄NF (5,342 g in 20,5 ml THF)) 3 Std. unter Rückfluss behandelt, dann über Kieselgel/Et₂O filtriert und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis) des Rückstandes ergab **37** (459 mg, 64%).

3.2.3. 3-Methyl-2-oxaspiro[5.7]tridecan-1,7-dion (**39**)

Eine Lösung von **34** (540 mg, 2 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde unter Argon mit einer Bu₄NF-Lösung (0,085 ml, 0,1 mmol), hergestellt nach [15], versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gerührt. Danach wurde über Kieselgel (Benzol/Et₂O

1:1) filtriert und eingedampft. Der Rückstand bestand aus **40** (Diastereoisomerengemisch ca. 1:1) und **41** (ca. 17%, vgl. Exper. 3.2.4). Durch Chromatographie (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis) wurden Fraktionen erhalten, aus denen **40b** auskristallisiert werden konnte. Verbindung **40a** wurde aus Exper. 3.1.3 rein isoliert, wenn anstelle der Aufarbeitung mit 1% wässriger HCl das Gemisch i.RV. auf ca. die Hälfte eingengt und dann mit 0,5% wässriger HCl wie üblich aufgearbeitet wurde.

Daten von **40a**. Farbloses Öl, Sdp. 95-105°/4x10⁻⁵ Torr.
 IR(Film): 2940, 2870, 1725, 1705, 1470, 1450, 1190, 1085.
¹H-NMR: 4,50 - 4,31 (m, H-C(3)); 3,21, 3,19 (2 t, J je 12, 1 H); 3,00 - 2,78 (m, 1 H); 2,74 - 2,54 (m, 1 H); 2,36 - 2,20 (m, 1 H); 2,20 - 0,70 (m, 15 H), darin bei 1,32 (d, J = 6,4, CH₃). ¹³C-NMR: 212,7 (s, C(7)); 170,8 (s, C(1)); 76,1 (d, C(3)); 58,8 (s, C(6)); 37,8; 32,8; 29,8; 27,9; 26,0; 24,2; 23,6; 23,3; 21,5 (q, CH₃). EI-MS: 224 (2, M⁺), 196 (5), 180 (10), 153 (10), 152 (16), 151 (28), 137 (28), 127 (75), 125 (21), 121 (17), 114 (57), 112 (14), 111 (19), 110 (12), 109 (68), 107 (10), 106 (28), 98 (12), 97 (15), 96 (13), 95 (29), 93 (14), 91 (14), 85 (12), 83 (15), 82 (14), 81 (69), 79 (28), 77 (24), 73 (13), 71 (22), 69 (28), 68 (16), 67 (48), 57 (21), 55 (52), 54 (22), 53 (30), 43 (36), 41 (100). Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₃ (224,30): C 69,61, H 8,98; gef.: C 69,62, H 8,92.

Daten von **40b**. Farblose Kristalle (Pentan), Schmp. 60,0 - 62,2°. IR(KBr): 2970, 2945, 2925, 2860, 1733, 1690, 1468, 1128, 938. ¹H-NMR: 4,52 - 4,30 (m, H-C(3)); 3,37, 3,35 (2

t, J je 12, 1 H); 3,08 - 2,78 (m, 1 H); 2,47, 2,40 (2 t, J je 3,6, 1 H); 2,34 - 2,12 (m, 1 H); 2,04 - 0,74 (m, 15 H), darin bei 1,34 (d, J = 6,2, CH₃). ¹³C-NMR: 212,9 (s, C(7)); 170,1 (s, C(1)); 78,3 (d, C(3)); 57,9 (s, C(6)); 37,4; 34,5; 30,2; 28,7; 27,3; 25,9; 24,1 (2 C); 21,8 (q, CH₃). EI-MS: 224 (2, M⁺), 196 (7), 153 (12), 152 (11), 127 (100), 114 (96), 111 (19), 110 (12), 109 (84), 108 (9), 98 (15), 97 (11), 96 (12), 95 (21), 93 (10), 83 (13), 82 (14), 81 (73), 79 (21), 73 (23), 69 (24), 68 (21), 67 (47), 55 (73), 54 (21), 53 (25), 43 (40), 42 (19), 41 (83), 40 (14). Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₃ (224,30): C 69,61, H 8,98; gef.: C 69,89, H 9,21.

3.2.4. Kohlensäure-ethyl-[1-methyl-3-(2'-oxocyclooct-1'-yl)propyl]diester (41)

Unter Rühren wurde in einer Ar-Atmosphäre zu einer Lösung von **34** (1,62 g, 6 mmol) in abs. THF (30 ml) bei -70° eine t-BuOK-Lösung (2,28 ml, 6 mmol; hergestellt aus sublimiertem t-BuOK (2,95 g) in THF (10 ml)) getropft, 15 Min. gerührt und danach mit einer Lösung von AcOH in THF (2 ml, 1:1) aufgearbeitet. Das Gemisch wurde in H₂O gegeben, mit Et₂O extrahiert, die Et₂O-Phase mit H₂O neutral gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis): **41** (655 mg, 40%); **40b** (312 mg, 23%); **37** (50 mg, 4%).

Daten von **41** (Diastereoisomerengemisch ca. 1:1): Farbloses Öl, Sdp. 125 - 130°/5x10⁻³ Torr. IR(Film): 2990, 2940,

2865, 1745, 1705, 1470, 1450, 1375, 1270. $^1\text{H-NMR}$: 4,82 - 4,60 (m, H-C(1)); 4,18 (q, $J = 7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,70 - 2,24 (2 m, H-C(1'), 2 H-C(3)); 2,14 - 1,12 (m, 20 H), darin bei 1,30 (t, $J = 7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ (Einstrahlung bei 4,18)); 1,26, 1,25 (2 d, $J = 6,2$, $\text{CH}_3\text{-C(1)}$ (Einstrahlung bei 4,71)). $^{13}\text{C-NMR}$: 219,5 (s, C(2')); 154,7 (s, OCOO); 75,0, 74,6 (2 d, C(1)); 63,3 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 50,2, 50,1 (2 d, C(1')); 42,4, 42,0 (2 t, C(3')); 33,8; 33,5; 33,2; 32,6; 28,3; 27,6; 27,5; 27,3; 25,7; 25,53; 25,47; 25,1; 24,8 (2 C); 19,8, 19,6 (2 q, $\text{CH}_3\text{-C(1)}$); 14,2 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). CI-MS: 271 ($[\text{M}+1]^+$). EI-MS: 181 (11), 180 (10), 165 (5), 152 (5), 151 (11), 138 (6), 137 (7), 127 (10), 125 (7), 123 (11), 121 (5), 112 (8), 110 (8), 109 (19), 107 (6), 98 (25), 97 (14), 96 (15), 95 (29), 94 (8), 93 (8), 91 (11), 85 (5), 84 (15), 83 (20), 82 (16), 81 (37), 80 (7), 79 (15), 77 (6), 73 (6), 71 (10), 70 (8), 69 (31), 68 (27), 67 (51), 63 (10), 59 (5), 58 (5), 57 (17), 56 (11), 55 (92), 54 (28), 53 (17), 45 (32), 43 (40), 42 (21), 41 (100), 40 (9). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (270,37): C 66,64, H 9,69; gef.: C 66,46, H 9,89.

3.3. De-ethoxycarbonylierung von Modellsubstanzen

3.3.1. 1-Methyl-2-oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethyl-ester (42)

Zu einer Lösung von **32** (3,564 g, 18 mmol) und MeI (2,556 g, 18 mmol) in CHCl_3 (13,5 ml) wurde unter Rühren Bu_4NOH (11,7 ml, 18 mmol; 40% wässrige Lösung) gegeben. Nach 15 Min. wurde das Gemisch in H_2O gegeben, mit CHCl_3 extrahiert, mit H_2O gewaschen, getrocknet und CHCl_3 abgedampft. Der Rück-

stand wurde 2mal mit Hexan gekocht, filtriert und das Hexan abgedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde chromatographiert (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis): **42** (3,042 g, 80%). Farbloses Öl, Sdp. 95-100°/4x10⁻¹ Torr. IR(Film): 2935, 2860, 1740, 1710, 1470, 1450, 1250, 1225. ¹H-NMR: 4,30 - 4,02 (m, COOCH₂CH₃); 2,94 - 2,74 (m, 1 H); 2,68 - 2,46 (m, 1 H); 2,40 - 2,22 (m, 1 H); 2,04 - 1,18 (m, 14 H), darin bei 1,32 (s, CH₃-C(1)) und bei 1,23 (t, J = 7,2, COOCH₂CH₃); 1,14 - 0,82 (m, 1 H). ¹³C-NMR: 213,3 (s, C=O); 173,2 (s, COOEt); 61,2 (t, COOCH₂CH₃); 58,3 (s, C(1)); 38,6; 31,5; 29,4; 25,6; 24,1; 23,5; 17,7 (q, CH₃-C(1)); 14,0 (q, COOCH₂CH₃). EI-MS: 217 (7, M⁺), 167 (26), 166 (97), 139 (22), 138 (36), 124 (14), 115 (24), 113 (11), 112 (17), 111 (25), 110 (21), 109 (13), 102 (50), 98 (35), 97 (19), 96 (21), 95 (24), 88 (14), 87 (71), 84 (13), 83 (18), 82 (13), 81 (20), 74 (29), 70 (17), 69 (75), 68 (12), 67 (18), 57 (18), 56 (14), 55 (87), 43 (79), 42 (35), 41 (100).

3.3.2. 2-Methylcyclooctan-1-on (**44**) aus **42**

In Ar-Atmosphäre wurde **42** (424 mg, 2 mmol) mit einer Bu₄NF-Lösung (3 ml, 3 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu₄NF (5,342 g in 20,5 ml THF)) versetzt, 14 Std. unter Rückfluss gekocht wobei die Reaktion mit GC verfolgt wurde. Danach wurde das Gemisch in H₂O gegeben, mit Et₂O extrahiert, die organische Phase mit H₂O gewaschen, getrocknet, abgedampft und der Rückstand destilliert: **44** (194 mg, 69%). Farbloses Öl, Sdp. 100 - 110°/12 Torr. IR(Film): 2930, 2855, 1700,

1465, 1450. $^1\text{H-NMR}$: 2,72 - 2,51 (m, H-C(2)); 2,51 - 2,35 (m, 2 H-C(8)); 2,08 - 1,00 (m, 13 H), darin bei 1,06 (d, $J = 6,8$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 220,1 (s, C=O); 45,3 (d, C(2)); 40,4; 33,2; 27,0; 26,6; 25,7; 24,6; 16,8 (q, CH_3). EI-MS: 140 (20, M^+), 112 (16), 98 (80), 97 (24), 96 (11), 84 (16), 83 (37), 81 (20), 71 (12), 70 (20), 69 (42), 68 (18), 67 (16), 58 (42), 57 (19), 56 (46), 55 (90), 54 (17), 43 (100), 42 (57), 41 (84).

3.3.3. Kohlensäure-ethyl-(1-methylnonyl)diester (**43**)

Zu einer Lösung von 2-Decanol (1,58 g, 10 mmol) und Pyridin (869 mg, 11 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde unter Argon bei -20° Chlorameisensäure-ethylester (1,085 g, 10 mmol) innerhalb von 10 Min. getropft. Die Temperatur wurde in 30 Min. bis 0° gesteigert und das Kühlbad entfernt. Danach wurde das Gemisch 1,5 Std. bei 20° gerührt, in 0,5% wässrige HCl gegeben, mit Et_2O extrahiert, mit H_2O gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Benzol): **43** (2,127 g, 92%); farbloses Öl, Sdp. $80-90^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr. IR(Film): 2930, 2860, 1745, 1470, 1375, 1265. $^1\text{H-NMR}$: 4,84 - 4,64 (m, CHOCO); 4,18 (q, $J = 7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,76 - 1,12 (m, 20 H); 0,98 - 0,78 (m, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 154,8 (s, OCO); 75,1 (d, CHOCO); 63,4 (t, $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$), 35,9; 31,8; 29,4; 29,1; 25,2; 22,6; 19,8 (q, CH_3); 14,2 (q, CH_3); 14,0 (q, CH_3). CI-MS: 231 (15, $[\text{M}+1]^+$), 91 (100).

3.3.4. De-ethoxycarbonylierung von **43**

Unter Argon wurde **43** (230 mg, 1 mmol) mit einer Bu_4NF -Lösung (3 ml, 3 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu_4NF (7,94 g in 30,4 ml THF) versetzt und unter Rückfluss gekocht (Reaktionskontrolle mit GC). Nach 12 Std. wurde das Gemisch in 0,5% wässrige HCl gegeben, mit Et_2O extrahiert, mit H_2O gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft: 179 mg **43/45** im Verhältnis 1:3. Die Identität von **45** wurde durch DC, GC-Vergleichsprobe und GC/MS bestimmt.

3.4. Ringerweiterung mit der Ethoxycarbonyl-Gruppe

3.4.1. Methylierung von **33** mit MeLi; Herstellung von **34**

Zu einer Lösung von **33** (1,016 g, 4 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde in Ar-Atmosphäre bei -80° bis -70° unter Rühren MeLi (ca. 1,6 M Lösung in Et_2O ; 2,12 ml, 5,2 mmol) innerhalb von 10 Min. getropft und 30 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde eine Lösung aus AcOH (0,4 ml) und abs. THF (0,4 ml) zugetropft, das Gemisch in H_2O gegeben, mit Et_2O extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Chromatographie (Kieselgel, Hexan/ Et_2O , variieren des Verhältnis) des Rückstandes ergab neben **33** (330 mg, 32%) **34** (720 mg, 67%). Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 45 Min. entstanden **33** in 30% und **34** in 49% Ausbeute.

3.4.2. 8-Ethoxycarbonyl-11-dodecanolid (35)

Zu einer Lösung von **33** (1,016 g, 4 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde in Ar-Atmosphäre bei -80° unter Rühren MeLi (ca. 1,6 M Lösung in Et_2O ; 2,12 ml, 5,2 mmol) innerhalb von 10 Min. getropft und 30 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde die Temperatur langsam auf 0° gesteigert, das Kühlbad entfernt und das Gemisch 3 Std. bei 20° gerührt. Es wurde wieder auf 0° gekühlt, mit 0,2 ml AcOH versetzt, in H_2O gegeben, mit Et_2O extrahiert und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Benzol/ Et_2O und Hexan/ Et_2O , jeweils variierende Verhältnisse): **35** (144 mg, 13%); farbloses Öl, Sdp. $90-95^{\circ}/5 \times 10^{-5}$ Torr. IR(Film): 2935, 2865, 1735, 1730, 1465, 1450, 1250, 1175, 1150. $^1\text{H-NMR}$: 5,29 - 4,98 (m, H-C(11)); 4,24 - 4,06 (m, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 3,72 - 3,66 (m, 0,3 H); 2,80 - 2,60 (m, 0,7 H); 2,60 - 1,04 (m, 22 H), darin bei 1,26, 1,25 (2 t, J je 7, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ (Einstrahlung bei 4,1)); 1,24, 1,23 (2 d, J = 6,2 $\text{CH}_3\text{-C(12)}$ (Einstrahlung bei 5,1)). $^{13}\text{C-NMR}$ (Diastereoisomerengemisch): 176,4, 176,2, 174,0, 173,4 (4 s, C(1) bzw. COOEt); 70,8, 68,5 (2 d, C(11)); 60,1 (t, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 41,4, 40,3 (2 d, C(8)); 36,0; 33,6; 31,7; 30,3; 28,0; 27,0; 26,3; 25,3; 24,8; 24,0; 23,7; 23,6; 23,4; 23,0; 21,85; 21,8; 19,8, 18,7 (2 q, C(12)); 14,3 (q, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). EI-MS: 270 (3, M^+), 252 (3), 225 (23), 224 (11), 196 (26), 180 (17), 179 (12), 178 (10), 155 (55), 152 (32), 142 (48), 141 (22), 135 (18), 127 (42), 114 (33), 109 (33), 101 (22), 98 (25), 96 (24), 95 (40), 83 (21), 81 (50), 73 (23), 69 (35), 68 (33), 67 (43), 55 (87), 43 (60), 41 (100).

C. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Stach, M. Hesse, Tetrahedron 1987, in press.
- [2] Y. Nakashita, M. Hesse, Helv.Chim.Acta **66**, 845 (1983).
- [3] R. Wälchli, St. Bienz, M. Hesse, Helv.Chim.Acta **68**, 484 (1985).
- [4] K. Kostova, M. Hesse, Helv.Chim.Acta **67**, 1713 (1984).
- [5] B.M. Trost, J.E. Vincent, J.Am.Chem.Soc. **102**, 5683 (1980).
- [6] V. Bhat, R.C. Cookson, J.Chem.Soc., Chem.Comm. **1981**, 1123.
- [7] M. Süsse, J. Hájicek, M. Hesse, Helv.Chim.Acta **68**, 1986 (1985).
- [8] B. Föhlisch, R. Herter, E. Wolf, J.J. Stezowski, E. Eckle, Chem. Ber. **115**, 355 (1982).
- [9] G.L. Buchanan, Topics Carbocycl.Chem. **1**, 199 (1969).

- [10] M.T. Reetz, *Topics Curr.Chem.* **106**, 1 (1982); K. Clauss, *Liebigs Ann.Chem.* **711**, 9 (1968); M.D. Rausch, H.B. Gordon, *J.Organomet.Chem.* **74**, 85 (1974).
- [11] B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 315.
- [12] B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv.Chim.Acta* **70**, 760 (1987).
- [13] A. Lorenzi-Riatsch, R. Wälichli, M. Hesse, *Helv.Chim.Acta* **68**, 2177 (1985).
- [14] J. Carnduff, G. Eglinton, W. Mc Crae, R.A. Raphael, *Chem.Ind. (London)* **1960**, 559; H.H. Mathur, S.C. Bhattacharyya, *J.Chem.Soc.* **1963**, 3505; V.V. Dhekne, B.B. Ghatge, U.G. Nayak, K.K. Chakravarti, S.C. Bhattacharyya, *ibid.* **1962**, 2348; W. Mc Crae, *Tetrahedron* **20**, 1773 (1964); M. Julia, B. Badet, *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1976**, 525; D. Villemin, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1715; B.M. Trost, T.R. Verhoeven, *J.Am.Chem.Soc.* **102**, 4743 (1980); T. Sato, T. Kawara, Y. Kokubu, T. Fujisawa, *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **54**, 945 (1981); G.B.V. Subramanian, A. Mehrotra, *Chem.Ind. (London)* **1985**, 379; J. Cossy, J.P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 2369.
- [15] B. Milenkov, M. Süsse, M. Hesse, *Helv.Chim.Acta* **68**, 2115 (1985).

- [16] J.A. Secrist, M.W. Logue, J.Org.Chem. **37**, 335 (1972).
- [17] H. Loibner, A. Pruckner, A. Stütz, Tetrahedron Lett. **1984**, 2535.
- [18] P.A. Grieco, J. Inanaga, N.-H. Lin, J.Org.Chem. **48**, 892 (1983).
- [19] L. Carman, L.D. Kwart, T. Hudlicky, Synth.Comm. **16**, 169 (1986).
- [20] G.W.J. Fleet, P.J.C. Harding, M.J. Whitecombe, Tetrahedron Lett. **1980**, 4031.
- [21] R.F. Vesonder, F.H. Stodola, L.J. Wickerham, J.J. Ellis, W.K. Rohwedder, Can.J.Chem. **49**, 2029 (1971).
- [22] J.W. Wong, V. Verigin, A.C. Oehlschlager, J.H. Borden, H.D. Pierce, A.M. Pierce, L. Chong, J.Chem.Ecol. **9**, 451 (1983).
- [23] A.P. Krapcho, I. Diamanti, L. Layen, R. Bingham, Org.Synth.Coll. Vol. **5**, 198 (1973).
- [24] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, "Modern Synthetic Methods", Vol. 3, p. 217, Salle-Sauerländer, Aarau 1983; M.T. Reetz, K. Kessler, S. Schmidtberger, B. Wenderoth, R. Steinbach, Angew.Chem. **95**, 1007 (1983).

- [25] I.J. Borowitz, G.J. Williams, L. Gross, H. Beller, D. Kurland, N. Siciu, V. Bandurco, R.D.G. Rigby, J.Org.Chem. **37**, 581 (1972); I.J. Borowitz, V. Bandurco, M. Heyman, R.D.G. Rigby, S.-N. Ueng, *ibid.* **38**, 1234 (1973).
- [26] F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, M.A. Pericàs, Tetrahedron Lett. **1981**, 3895; F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, F. Pujol, J.Org.Chem. **47**, 5402 (1982); *dto.* Chem. Lett. **1983**, 971.
- [27] M. Ikeda, K. Ohno, M. Takahashi, K. Homma, T. Uchino, Y. Tamura, Heterocycles **20**, 1005 (1983).
- [28] R.K. Sharma, J.L. Fry, J.Org.Chem. **48**, 2112 (1983); D.P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynnowicz, J.Org.Chem. **49**, 3216 (1984); M. Hesse, H. Schmid, Liebigs Ann.Chem. **696**, 85 (1966).
- [29] A.P. Krapcho, Synthesis **1982**, 805, 893.
- [30] D.H. Miles, B.-S. Huang, J.Org.Chem. **41**, 208 (1976).
- [31] B.M. Trost, T.R. Verhoeven, J.Am.Chem.Soc. **102**, 4743 (1980).
- [32] W.S. Johnson, C.A. Horbert, B.E. Ratcliffe, R.D. Stipanovic, J.Am.Chem.Soc. **98**, 6188 (1976).

- [33] A. Brändström, U. Junggren, Acta Chem.Scand. **23**, 2204 (1969).
- [34] M. Hesse, Fortschr.Chem.Forsch. **8**, 608 (1967).
- [35] S.J. Rhoads, J.C. Gilbert, A.W. Decora, T.R. Garland, R.J. Spangler, M.J. Urbigkit, Tetrahedron **19**, 1625 (1963); S.J. Rhoads, C. Pryde, J.Org.Chem. **30**, 3212 (1965); S.J. Rhoads, ibid. **31**, 171 (1966).

C U R R I C U L U M V I T A E

Am 2. Juli 1954 wurde ich, Branimir Kyrilov M i l e n k o v, in Sofia als Staatsangehöriger der V.R. Bulgarien geboren. In Sofia besuchte ich 8 Jahre des Grundschule, anschliessend 3 Jahre das 21. Gymnasium "Christo Botev", welches ich 1972 mit der Matura abschloss. Im selben Jahr begann ich mit dem Chemiestudium an der Universität "Kliment Ochridski" in Sofia, das ich im März 1978 mit dem Diplom, Fachrichtung Organische Chemie, beendete.

Bis 1984 arbeitete ich an der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Institut für organische Chemie, in Sofia, ab 1981 als wissenschaftlicher Mitarbeiter. Im Mai 1984 begann ich an der Universität Zürich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Hesse an meiner Dissertation zu arbeiten.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen bei folgenden Professoren und Dozenten:

An der Universität "Kl. Ochridski", Sofia: G. Bliznashov, L Christova, Ch. Ivanov, J. Juhnovski, R. Kaishev, L. Kotscheva, B. Kurtev, N. Marekov, P. Markov, I. Panajotov, G. Petrov, I. Pojarliev, A. Raev, A. Scheludko, A. Simov, S. Spasov, B. Stojanova, N. Tiutiulhov,
an der Universität Zürich: A. Dreiding, M. Hesse, A. Vasella.

